

**INSTITUTO MILITAR DE ENGENHARIA**

**LILIANE SIQUEIRA DE MORAIS**

**LIBERAÇÃO DE ÍONS METÁLICOS POR MINI-IMPLANTES ORTODÔNTICOS  
DE LIGA Ti-6Al-4V**

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de  
Doutorado em Ciência dos Materiais do Instituto  
Militar de Engenharia.

Orientador: Carlos Nelson Elias – IME

Co-orientador: Marc André Meyers

Rio de Janeiro

2008

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

c2008

INSTITUTO MILITAR DE ENGENHARIA

Praça General Tibúrcio, 80 – Praia Vermelha

Rio de Janeiro – RJ CEP: 22290-270

Este exemplar é de propriedade do Instituto Militar de Engenharia, que poderá incluí-lo em base de dados, armazenar em computador, microfilmар ou adotar qualquer forma de arquivamento.

É permitida a menção, reprodução parcial ou integral e a transmissão entre bibliotecas deste trabalho, sem modificação de seu texto, em qualquer meio que esteja ou venha a ser fixado, para pesquisa acadêmica, comentários e citações, desde que sem finalidade comercial e que seja feita a referência bibliográfica completa.

Os conceitos expressos neste trabalho são de responsabilidade do autor e dos orientadores.

M8271

Morais, L. S.

Liberação de íons metálicos por mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V / Liliane Siqueira de Moraes – Rio de Janeiro: Instituto Militar de Engenharia, 2008.

254 p.: 63 il., 40 tab.

Tese (doutorado) - Instituto Militar de Engenharia – Rio de Janeiro, 2008.

1. Ortodontia - liberação de íons metálicos. 2. Ortodontia - mini-implante. 3. Ortodontia - liga Ti-6Al-4V. I. Título. II. Instituto Militar de Engenharia.

CDD 617.43

**INSTITUTO MILITAR DE ENGENHARIA**

**LILIANE SIQUEIRA DE MORAIS**

**LIBERAÇÃO DE ÍONS METÁLICOS POR MINI-IMPLANTES ORTODÔNTICOS  
DE LIGA Ti-6Al-4V**

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Doutorado em Ciência dos Materiais do Instituto Militar de Engenharia.

Orientador: Carlos Nelson Elias – IME

Co-orientador: Marc André Meyers - UCSD

Aprovada em 25 de julho de 2008 pela seguinte banca examinadora:

---

Prof. Carlos Nelson Elias – D.C. do IME

---

Prof. Lincoln Issamu Nojima – D.O. da UFRJ

---

Prof. Luís Henrique Leme Louro – Ph.D. do IME

---

Prof. Luiz Paulo Mendonça Brandão – D.C. do IME

---

Prof. Marc André Meyers – Ph.D. da UCSD, EUA

Rio de Janeiro

2008

Ao meu pai, pelo exemplo de honestidade e integridade; à minha mãe pelo amor e dedicação; à minha irmã e ao meu irmão, pela amizade mais verdadeira; à minha sobrinha, por trazer alegria às nossas vidas; ao meu marido, por todo o amor e incentivo; e à minha filhota, por existir em minha vida. Minha família querida, dedico esta conquista a vocês.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, me incentivaram, me apoiaram e me ajudaram a realizar este trabalho.

À CAPES, CNPq e FAPERJ pelo apoio financeiro.

Ao meu orientador Professor Carlos Nelson Elias e ao meu co-orientador Professor Marc André Meyers, pela disponibilidade, atenção e orientação.

Ao Edson e Tibério, colegas de turma de doutorado do Instituto Militar de Engenharia (IME) e aos colegas da turma de mestrado, pela amizade que nasceu durante o intenso convívio da etapa inicial.

Ao Anuj, Albert, Hussam, Po-Yu, Seki, Buyang e Sara, colegas da Universidade da Califórnia em San Diego (UCSD), pela amizade e intercâmbio cultural durante o período em San Diego.

Aos amigos Vera, Gilson, Elisandra, Marcelo, Katlin, Mário, Daniela, Mirko, Denise, Manuela, Bia, Marcus, Kátia, Marcius, Mariana, Gustavo, Carol, Alisson e Lia, pela acolhida calorosa nos EUA, pela amizade e pelo apoio durante o período longe de casa.

Aos professores do Departamento de Ortodontia da UFRJ, por me incentivarem a buscar novos horizontes.

Aos professores do IME, pelos ensinamentos que me deram uma base sólida para caminhar numa área antes desconhecida.

Aos funcionários do IME, pela presteza sempre que solicitados.

Aos veterinários Carlos Alberto Muller e Marcelo Muller, do Instituto Oswaldo Cruz, pela imensurável ajuda com os animais.

Ao professor Leonardo Rodrigues Andrade e aos professores e funcionários do Laboratório de Biomineralização do Departamento de Histologia da UFRJ, pelo auxílio no preparo das amostras.

A professora Elizabeth Fernandes Albuquerque Palermo e aos professores e funcionários do Laboratório de Radioisótopos da UFRJ, pela assistência no preparo das amostras e na leitura dos dados.

À minha família (Roberto, Yêda, Ludmila, Gunther, Camile, Sofia, Jujuba) por me

apoiarem nas minhas escolhas, por me acolherem sempre com muito carinho quando estamos juntos e por vibrarem com as minhas conquistas.

E, em especial, ao meu marido Glaucio Serra Guimarães, por tudo que fez por mim desde sempre, por me incentivar a dar o melhor de mim, por me apoiar nas horas de dificuldade, por me levantar nos momentos de grande pressão e por compartilhar comigo todos os bons momentos e as experiências maravilhosas que o período de doutorado me proporcionou.

Muito obrigada.

“... para crescer como pessoa é preciso me cercar de gente mais inteligente do que eu.”

WILLIAM SHAKESPEARE

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	11
LISTA DE TABELAS.....	16
LISTA DE ABREVIATURAS .....	19
LISTA DE SIGLAS.....	20
<b>1</b> <b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>23</b>
<b>2</b> <b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>25</b>
2.1      Ciência dos materiais e ortodontia.....	25
2.2      Ancoragem ortodôntica.....	28
2.3      Evolução da ancoragem esquelética em ortodontia .....	33
2.3.1    Ancoragem esquelética com implantes de titânio.....	38
2.3.2    Sistemas específicos para ancoragem esquelética em Ortodontia .....	47
2.3.2.1    Onplante .....	48
2.3.2.2    Implante palatino .....	49
2.3.2.3    Mini-placas .....	53
2.3.2.4    Mini-implantes .....	56
2.4      Considerações gerais sobre o uso de mini-implantes .....	65
2.5      Materiais utilizados na fabricação de mini-implantes.....	68
2.6      Corrosão.....	74
2.7      Corrosão do titânio .....	80
2.7.1    Composição da liga .....	82
2.7.2    Presença de proteínas .....	83
2.7.3    Variações de pH.....	83
2.7.4    Ambiente químico e biológico.....	84
2.7.5    Forças mecânicas .....	86
2.8      Corrosão de biomateriais metálicos .....	87
2.8.1    Estudos na Medicina .....	90
2.8.1.1    Testes “in vitro” .....	90

2.8.1.2	Pesquisas em animais.....	92
2.8.1.3	Pesquisa em humanos .....	94
2.8.2	Estudos na Odontologia .....	97
2.8.2.1	Ligas odontológicas.....	97
2.8.2.2	Bráquetes e fios ortodônticos .....	100
2.8.2.3	Cirurgia bucomaxilofacial.....	103
2.8.2.4	Implantes dentários .....	103
2.8.2.4.1	Testes “in vitro” .....	103
2.8.2.4.2	Pesquisas em animais.....	104
2.8.2.4.3	Pesquisas em humanos .....	109
2.8.2.5	Mini-implantes ortodônticos .....	110
2.8.3	Efeitos colaterais da liberação de íons metálicos .....	110
2.8.3.1	Efeitos colaterais gerais.....	111
2.8.3.1.1	Efeitos carcinogênicos.....	111
2.8.3.1.2	Efeitos metabólicos .....	112
2.8.3.1.3	Efeitos imunológicos.....	113
2.8.3.1.4	Efeitos bacteriológicos.....	114
2.8.3.2	Efeitos colaterais relacionados ao titânio.....	114
2.8.3.3	Efeitos colaterais relacionados ao alumínio.....	116
2.8.3.4	Efeitos colaterais relacionados ao vanádio.....	118
<b>3</b>	<b>ESTADO DA ARTE.....</b>	<b>124</b>
<b>4</b>	<b>PROPOSIÇÃO .....</b>	<b>138</b>
<b>5</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>139</b>
5.1	Eperimento “in vivo”.....	139
5.1.1	Mini-implantes .....	139
5.1.2	Animais.....	140
5.1.3	Técnica cirúrgica .....	142
5.1.4	Obtenção das amostras.....	143
5.1.5	Espectrometria de absorção atômica .....	145
5.1.6	Análise estatística.....	147

5.2	Microscopia eletrônica de varredura.....	148
5.3	Experimento “in vitro”.....	148
5.3.1	Mini-implantes .....	149
5.3.2	Teste de imersão estática.....	149
5.3.2.1	Troca semanal da solução.....	149
5.3.2.2	Sem troca da solução.....	150
5.3.3	Espectrometria de absorção atômica .....	150
5.3.4	Análise estatística.....	150
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>151</b>
6.1	Tecidos .....	151
6.2	Sangue .....	159
6.3	Microscopia eletrônica de varredura.....	162
6.4	Teste de imersão estática.....	162
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>171</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>210</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>211</b>
<b>10</b>	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>228</b>
10.1	Apêndice 1.....	229
10.2	Apêndice 2.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
10.3	Apêndice 3.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

## LISTA DE FIGURAS

- FIG. 1 Esquema demonstrando os princípios básicos da movimentação dentária ortodôntica. (A) Aparelho ortodôntico posicionado sobre os dentes. O segundo molar (2M), o primeiro molar (1M) e o segundo pré-molar (2PM) foram amarrados em conjunto, formando uma unidade de ancoragem. O espaço proveniente da extração do primeiro pré-molar será fechado pela movimentação distal do canino (CN). (B) Ativação do movimento dentário ortodôntico por meio da inserção de elástico em cadeia desde o canino até a unidade de ancoragem. (C) O canino foi movimentado ortodonticamente para a distal, promovendo fechamento parcial do espaço de extração do primeiro pré-molar. ....27
- FIG. 2 Esquema do dente e suas estruturas de suporte (gengiva, ligamento periodontal e osso alveolar) (PROFFIT et al., 1995, p.245). ....28
- FIG. 3 Quando a força ortodôntica é aplicada sobre um dente, este se movimenta, fazendo com que as fibras do ligamento periodontal se estirem no lado de tração e se comprimam no lado de compressão, dando origem a osteoblastos (tração) e osteoclastos (compressão). ....28
- FIG. 4 Fechamento de diastema interincisal. ....29
- FIG. 5 Ancoragem ortodôntica dento-suportada, na qual se utiliza um grupo de dentes (primeiro molar, segundo pré-molar e primeiro pré-molar) para movimentar um dente (canino). ....30
- FIG. 6 Tração reversa da maxila usando máscara facial apoiada nos primeiros molares superiores. ....31
- FIG. 7 (A) Botão palatino de Nance. (B) Arco lingual. ....32
- FIG. 8 Arco extra-bucal com puxada cervical. ....33
- FIG. 9 Implantes de titânio repondo elementos dentários perdidos (BRANEMARK et al. 1983, p.26). ....35
- FIG. 10 Paciente com prótese ocular suportada por implantes de titânio (REYES et al., 2000, p.273). ....37

FIG. 11	Fechamento do espaço de extração do primeiro molar inferior utilizando um implante convencional inserido na região retromolar (ROBERTS et al., 1990, p.144).	41
FIG. 12	(A) Situação inicial do paciente. (B) Implantes de titânio inseridos na mandíbula. (C) Progressão do tratamento ortodôntico utilizando a prótese apoiada sobre os implantes de titânio como fonte de ancoragem. (D) Resultado final (PROSTERMAN et al., 1995, p.245-248).	44
FIG. 13	Onplante de liga de titânio. (A) Superfície superior polida. (B) Superfície inferior texturizada. (c) Onplante com componente transgengival, em vista lateral (BLOCK; HOFFMAN, 1995, p.252).	48
FIG. 14	Implante palatino do tipo Orthosystem (WEHRBEIN et al., 1996, p.411).	51
FIG. 15	Implante palatino em posição ancorando os segmentos maxilares posteriores direito e esquerdo durante o fechamento dos espaços de extração pelo movimento de retração dos dentes anteriores (WEHRBEIN et al., 1996, p.413).	51
FIG. 16	Dois tipos de parafusos do sistema Straumann Orthosystem (CRISMANI et al., 2005, p.17).	52
FIG. 17	Desenho de uma mini-placa de titânio posicionada na região posterior da mandíbula para intrusão dos molares (UMEMORI et al., 1999, p.167).	53
FIG. 18	(A) Mini-placas e parafusos utilizados para ancoragem ortodôntica. (B) Mini-placa posicionada na região posterior da mandíbula (SUGAWARA et al., 2004, p.132-133).	54
FIG. 19	Pequenos implantes de Vitallium usados em coelhos (GRAY et al., 1983, p.312).	56
FIG. 20	Esquema mostrando um mini-implante inserido no processo alveolar e submetido ao carregamento ortodôntico (KANOMI, 1997, p.765).	57
FIG. 21	(A) Situação clínica antes e (B) após a intrusão utilizando mini-implantes. (C) Radiografia antes e (D) após a intrusão (OHMAE et al., 2001, p.491).	57

FIG. 22 (A) Situação inicial com presença de mordida aberta anterior. (B) Resultado final após intrusão dos dentes posteriores ancorados em mini-implantes (PARK et al., 2004a, p.629,635).....	60
FIG. 23 Mini-implante IMTEC Ortho (HERMAN; COPE, 2005, p.33). .....	62
FIG. 24 Mini-implante Spider Screw (MAINO et al., 2005, p.40). .....	63
FIG. 25 Sistema de ancoragem Aarhus (MELSEN; VERNA, 2005, p.25). .....	64
FIG. 26 Aplicações biomédicas para o titânio. (A) Bráquetes de titânio (GIOKA et al., 2004, p.696). (B) Prótese artificial de quadril (HANAWA, 1999, p.263). .....	70
FIG. 27 Fotomicrografia da superfície do (A) Ti cp, (B) liga Ti-6Al-4V (SHUKLA et al., 2005, p.632). .....	73
FIG. 28 Exemplos das diferentes formas de corrosão (GENTIL, 2007, p. 44). .....	75
FIG. 29 Aspecto energético envolvido no processo de corrosão. ....	77
FIG. 30 Série galvânica (CALLISTER, 2002, p.393). .....	79
FIG. 31 Aparelho ortodôntico completo na arcada superior. ....	102
FIG. 32 Mini-implante ortodôntico de Ti-6Al-4V. ....	139
FIG. 33 Fotomicrografia por microscopia eletrônica de varredura da superfície de um mini-implante ortodôntico de Ti-6Al-4V.....	140
FIG. 34 Estante com gaiolas individuais, controle de temperatura e sistema de filtragem de ar. ....	141
FIG. 35 Mini-implantes ortodônticos inseridos no osso cortical da tíbia esquerda dos coelhos. ....	139
FIG. 36 (A) Tecidos em processo de desidratação inicial e (B) após a desidratação final. ....	140
FIG. 37 Tubos de vidro com amostras em processo de digestão em HNO <sub>3</sub> a 65% .....	141
FIG. 38 Gráfico ilustrando a concentração de Ti nos rins. ....	143
FIG. 39 Gráfico ilustrando a concentração de Ti no fígado. ....	144
FIG. 40 Gráfico ilustrando a concentração de Ti nos pulmões.....	147
FIG. 41 Gráfico ilustrando a concentração de Al nos rins .....	153
FIG. 42 Gráfico ilustrando a concentração de Al no fígado.....	153
FIG. 43 Gráfico ilustrando a concentração de Al nos pulmões. ....	153
FIG. 44 Gráfico ilustrando a concentração de V nos rins.....	155

FIG. 45	Gráfico ilustrando a concentração de V no fígado.....	155
FIG. 46	Gráfico ilustrando a concentração de V nos pulmões. ....	155
FIG. 47	Gráfico ilustrando a concentração de Ti no sangue.. ....	157
FIG. 48	Gráfico ilustrando a concentração de Al no sangue.....	157
FIG. 49	Gráfico ilustrando a concentração de V no sangue.....	157
FIG. 50	Fotomicrografias por microscopia eletrônica de varredura (A) da superfície de um mini-implante ortodôntico de liga Ti-6Al-4V novo nas regiões do pico (B), (C) e (D) e do vale (E), (F) e (G) dos filetes de rosca. ....	161
FIG. 51	Fotomicrografias por microscopia eletrônica de varredura (A) da superfície de um mini-implante ortodôntico de liga Ti-6Al-4V que permaneceu inserido na tíbia de coelho por 1 semana, nas regiões do pico (B), (C) e (D) e do vale (E), (F) e (G) dos filetes de rosca. ....	161
FIG. 52	Fotomicrografias por microscopia eletrônica de varredura (A) da superfície de um mini-implante ortodôntico de liga Ti-6Al-4V que permaneceu inserido na tíbia de coelho por 4 semanas, nas regiões do pico (B), (C) e (D) e do vale (E), (F) e (G) dos filetes de rosca. ....	161
FIG. 53	Fotomicrografias por microscopia eletrônica de varredura (A) da superfície de um mini-implante ortodôntico de liga Ti-6Al-4V que permaneceu inserido na tíbia de coelho por 12 semanas, nas regiões do pico (B), (C) e (D) e do vale (E), (F) e (G) dos filetes de rosca. ....	163
FIG. 54	Gráfico ilustrando a concentração de Ti na solução com troca semanal. .	163
FIG. 55	Gráfico ilustrando a concentração de Al na solução com troca semanal. .	164
FIG. 56	Gráfico ilustrando a concentração de V na solução com troca semanal. .	164
FIG. 57	Gráfico ilustrando a concentração de Ti na solução sem troca.....	167
FIG. 58	Gráfico ilustrando a concentração de Al na solução sem troca.....	167
FIG. 59	Gráfico ilustrando a concentração de V na solução sem troca.....	167
FIG. 60	Voltagens de corrosão em meio úmido a 300K (ASHBY; JONES, 1980, p.209). ....	170
FIG. 61	Voltagens que governam a corrosão em meio úmido (ASHBY; JONES, 1980, p. 210). ....	170
FIG. 62	Taxa de corrosão de alguns metais em água pura (ASHBY; JONES, 1980, p. 211). ....	170

FIG. 63 Repulsão entre íons em solução concentrada (ASHBY; JONES, 1980,  
p. 210).....201

## LISTA DE TABELAS

TAB. 1	Propriedades mecânicas do titânio comercialmente puro e algumas ligas de titânio utilizadas para aplicações biomédicas (NIINOMI, 1988, p.233). .....	69
TAB. 2	Taxa de corrosão do titânio cp e de algumas ligas de Ti (KUPHASUK et al., 2001, p.200). .....	72
TAB. 3	Relação dos grupos testados com número de animais, número de mini-implantes e tempo de permanência por grupo. ....	144
TAB. 4	Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Ti em ppb nos rins. ....	152
TAB. 5	“Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Ti nos rins. ....	152
TAB. 6	Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Ti em ppb no fígado. ....	152
TAB. 7	“Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Ti no fígado. ....	152
TAB. 8	Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Ti em ppb nos pulmões. ....	152
TAB. 9	“Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Ti nos pulmões. ....	152
TAB. 10	Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Al em ppm nos rins. ....	154
TAB. 11	“Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Al nos rins. ....	154
TAB. 12	Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Al em ppm no fígado. ....	154
TAB. 13	“Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Al no fígado. ....	154
TAB. 14	Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Al em ppm nos pulmões. ....	154
TAB. 15	“Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Al nos pulmões. ....	154
TAB. 16	Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de V em ppb nos rins. ....	156
TAB. 17	“Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de V nos rins. ....	156

TAB. 18 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de V em ppb no fígado. ....	156
TAB. 19 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de V no fígado. ....	156
TAB. 20 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de V em ppb nos pulmões.....	156
TAB. 21 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de V nos pulmões.....	156
TAB. 22 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Ti em ppb no sangue.....	160
TAB. 23 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Ti no sangue.....	160
TAB. 24 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Al em ppb no sangue.....	160
TAB. 25 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Al no sangue.....	160
TAB. 26 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de V em ppb no sangue.....	160
TAB. 27 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de V no sangue. ....	160
TAB. 28 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Ti em ppb na solução com troca semanal.....	165
TAB. 29 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Ti na solução com troca semanal.....	165
TAB. 30 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Al em ppb na solução com troca semanal.....	165
TAB. 31 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Al na solução com troca semanal.....	166
TAB. 32 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de V em ppb na solução com troca semanal.....	166
TAB. 33 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de V na solução com troca semanal.....	166
TAB. 34 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Ti em ppb na solução sem troca. ....	168
TAB. 35 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Ti na solução sem troca. ....	168
TAB. 36 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Al em ppb na solução sem troca. ....	168

TAB. 37 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Al na solução sem troca. ....	169
TAB. 38 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de V em ppb na solução sem troca. ....	169
TAB. 39 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de V na solução sem troca. ....	169
TAB. 40 Energias de formação de óxidos a 273 K/kJ mol <sup>-1</sup> de O <sub>2</sub> (ASHBY; JONES, 1980, p.195). ....	179

## LISTA DE ABREVIATURAS

g	-	grama
gf	-	grama-força
GPa	-	giga Pascal
mg	-	miligrama
ml	-	mililitro
mm	-	milímetro
N	-	Newton
Nd:YAG	-	laser neodímio cristal de ítrio e alumínio
ng	-	nanograma
PBS	-	tampão fosfato (phosphate buffered saline)
ppb	-	parte por bilhão
ppm	-	parte por milhão
Ti cp	-	titânio comercialmente puro
UH	-	unidades Hounsfield
VHN	-	microdureza Vickers
µg	-	micrograma

## LISTA DE SIGLAS

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
EUA	Estados Unidos da América
FAPERJ	Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
IME	Instituto Militar de Engenharia
UCSD	University of California, San Diego
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro

## RESUMO

Mini-implantes ortodônticos são uma fonte potencial de íons metálicos para o organismo devido à corrosão que a liga Ti-6Al-4V sofre em fluidos corporais. Os objetivos deste trabalho foram: (1) investigar a ocorrência de liberação de íons metálicos por mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V quando utilizados por período de tempo prolongado (1, 4 e 12 semanas), mensurando a quantidade de íons metálicos (Ti, Al e V) no sangue e em tecidos distantes (rins, fígado e pulmões) dos coelhos; (2) avaliar por microscopia eletrônica de varredura as possíveis mudanças na morfologia de superfície dos mini-implantes ocasionadas pela corrosão durante o período de implantação; e (3) estabelecer a metodologia “in vitro” mais adequada para testar a liberação de íons metálicos por mini-implantes ortodônticos. Vinte e três coelhos da raça Nova Zelândia foram aleatoriamente divididos em 4 grupos: controle, 1-semana, 4-semanas e 12-semanas. Quatro mini-implantes ortodônticos foram inseridos na tíbia esquerda de dezoito coelhos. Cinco coelhos controles não receberam mini-implantes ortodônticos. Após 1, 4 e 12 semanas os coelhos foram eutanasiados, os tecidos selecionados e o sangue foram coletados e preparados para análise por espectrometria de absorção atômica. Os mini-implantes foram removidos da tíbia dos coelhos e preparados para observação por microscopia eletrônica de varredura, juntamente com mini-implantes novos. Mini-implantes foram imersos em solução de HCl a 0,05% por até 12 semanas utilizando duas metodologias distintas e a concentração de íons na solução foi medida por espectrometria de absorção atômica. Baixas quantidades de Ti, Al e V foram detectadas nos tecidos dos grupos 1-semana, 4-semanas e 12-semanas, confirmando a ocorrência de liberação de íons metálicos por mini-implantes ortodônticos, com difusão e acúmulo em tecidos distantes. As imagens por microscopia eletrônica de varredura mostraram que os mini-implantes ortodônticos novos possuem marcas do processo de usinagem e defeitos de superfície. As superfícies dos mini-implantes removidos dos coelhos não apresentaram mudanças na morfologia de superfície relacionadas à corrosão dos dispositivos. O experimento “in vitro” com troca semanal da solução foi mais adequado para testar a liberação de íons metálicos por mini-implantes ortodônticos. Apesar da tendência de liberação de íons metálicos durante a utilização de mini-implantes ortodônticos de Ti-6Al-4V, as quantidades de metais detectadas permaneceram abaixo do consumo médio destes elementos pela alimentação e pela água e não atingiram concentrações tóxicas.

## ABSTRACT

Orthodontic mini-implants may be a source of metallic ions to the human body due to the corrosion of Ti-6Al-4V alloy in body fluids. The purposes of this work was: (1) to investigate the metallic ion release from Ti-6Al-4V orthodontic mini-implants used for long periods (1, 4, and 12 weeks), by the measure of the concentration of metallic ions (Ti, Al, and V) in the blood and in remote tissues (kidneys, liver, and lungs) of rabbits; (2) to analyze by scanning electron microscopy the changes in the surface morphology of the mini-implants related to the corrosion during the implantation period; and (3) to establish the best "in vitro" methodology to test the metallic ion release of orthodontic mini-implants. Twenty-three New Zealand rabbits were randomly divided into four groups: control, 1-week, 4-weeks, and 12-weeks. Four orthodontic mini-implants were inserted in the left proximal tibia of eighteen rabbits. Five control rabbits did not receive orthodontic mini-implants. After 1, 4, and 12 weeks the rabbits were euthanized, the selected tissues and the blood were extracted and prepared to analysis by graphite furnace atomic absorption spectrophotometry. The mini-implants were extracted from the tibia of the rabbits and prepared to observation by scanning electron microscopy, together with new mini-implants. Mini-implants were immersed in 0.05% HCl solution for 12 weeks using two different methodologies and the metallic ion concentrations in solution were measured by atomic absorption spectrometry. Low amounts of Ti, Al, and V were detectable in 1-week, 4-weeks, and 12-weeks groups, confirming that release of these metals from the mini-implants occurs and there are diffusion and accumulation in remote tissues. The images from scanning electron microscopy showed that new orthodontic mini-implants have signs of machining procedures and superficial defects. The surface of the orthodontic mini-implants removed from the rabbits did not show changes in superficial morphology related to the corrosion of the devices. The "in vitro" corrosion test with weekly replacement of the solution was the best way to test the metallic ion release by orthodontic mini-implants. Despite of the tendency of ion release when using the titanium alloy as orthodontic mini-implants, the amounts of metals detected were significantly below the average intake of these elements through food and drink and did not reach toxic concentrations.

# 1 INTRODUÇÃO

Os mini-implantes ortodônticos são uma realidade na Ortodontia contemporânea e vêm sendo utilizados com frequência crescente como auxiliar de ancoragem durante o tratamento de maloclusões dentárias. Devido ao fato deles serem uma tecnologia recente na Odontologia, muitas pesquisas vêm sendo realizadas nos últimos anos, abordando tanto aspectos da fabricação como da utilização destes dispositivos. Porém, muitas dúvidas ainda persistem quanto à segurança de seu uso.

O material de escolha para fabricação dos mini-implantes ortodônticos é a liga Ti-6Al-4V, devido à sua biocompatibilidade e propriedades mecânicas adequadas para o fim a que se destinam. Porém, esta liga apresenta menor resistência à corrosão que o titânio comercialmente puro e pode apresentar corrosão nos fluidos corpóreos, liberando íons metálicos para o organismo, situação observada em pacientes com implantes ortopédicos. Os íons metálicos liberados podem causar efeitos colaterais adversos nos portadores dos implantes. Este comportamento não é conhecido com relação aos mini-implantes ortodônticos, os quais possuem tamanho extremamente reduzido quando comparados aos implantes ortopédicos. Sendo assim, permanece a dúvida sobre a quantidade e a influência dos íons liberados por estes dispositivos no organismo de pacientes submetidos ao tratamento ortodôntico.

Baseado nesta questão, o objetivo deste trabalho foi realizar experimentos “in vitro” e “in vivo” para mensurar as quantidades de íons metálicos (Ti, Al e V) liberados por mini-implantes ortodônticos fabricados a partir da liga Ti-6Al-4V em função do tempo de permanência em contato com a solução teste ou com os tecidos vivos. Os tempos de análise variaram de 1 a 12 semanas. Foram ainda realizadas microscopias eletrônicas de varredura dos mini-implantes como fornecidos pelo fabricante e após a remoção dos testes “in vivo”, para observar possíveis sinais de corrosão da liga.

Após a execução deste trabalho pôde-se fornecer, por meio de artigos nacionais e internacionais (APÊNDICES 1, 2 e 3), dados que não estavam disponíveis na literatura atual, fornecendo subsídios para a escolha adequada do material a ser

empregado na fabricação dos mini-implantes ortodônticos, sob o ponto de vista de biocompatibilidade com os tecidos vivos. Além disso, os resultados deste trabalho fornecem informações relevantes para a escolha do dispositivo de ancoragem a ser utilizado dentre os disponíveis comercialmente, sob o ponto de vista de segurança para o paciente.

Para que esta pesquisa sirva de base para outros trabalhos similares, o texto foi organizado de forma a servir como fonte de consulta acessível e didática. A revisão da literatura foi organizada da seguinte forma: a seção 2.1 contém conceitos básicos sobre Ciência dos Materiais e Ortodontia, para que a importância da inter-relação entre as disciplinas seja entendida. A seção 2.2 define a ancoragem ortodôntica e suas limitações. A seção 2.3 é um histórico da evolução dos sistemas de ancoragem esquelética desde o uso de implantes convencionais de titânio até o uso de mini-implantes ortodônticos, culminando na seção 2.4 que resume as diretrizes de uso destes dispositivos. Seguindo, a seção 2.5 aborda os materiais empregados na fabricação dos mini-implantes ortodônticos, mostrando a evolução dos materiais até a liga Ti-6Al-4V, utilizada atualmente. As duas seções seguintes apresentam conceitos básicos da corrosão, tanto num aspecto geral (2.6), quanto especificamente para o titânio e suas ligas (2.7). A seção 2.8 relata pesquisas sobre corrosão de biomateriais nas áreas da Medicina e Odontologia e os efeitos colaterais da liberação de íons metálicos. Por fim, a seção 2.9 descreve a espectrometria de absorção atômica, que é a técnica mais utilizada para medir a liberação de íons metálicos em amostras biológicas.

Esta tese foi escrita de maneira segmentada de tal modo que suas seções possam ser lidas de forma independente, tanto por profissionais da área de Engenharia quanto da área de Ortodontia. As seções 2.1 até 2.5 tratam de assuntos odontológicos e foram escritas para fornecer base para situar os profissionais da área de Engenharia no problema em questão. As demais seções, que tratam da corrosão de materiais metálicos, são necessárias para o aprofundamento no tema sob o aspecto da Ciência dos Materiais.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 CIÊNCIA DOS MATERIAIS E ORTODONTIA

A Ciência dos Materiais é a área da Engenharia que estuda os materiais (metais, polímeros, cerâmicos, semicondutores, conjugados e biomateriais), investigando todos os parâmetros que determinam as propriedades do material durante sua vida útil, desde sua extração, passando pela fabricação, utilização, até a reciclagem, em alguns casos. A Ciência dos Materiais estuda a inter-relação entre a estrutura do material, suas propriedades (mecânicas, elétricas, magnéticas, químicas e outras), desempenho, formas de caracterização e processamento. O processamento do material modifica sua estrutura, alterando suas propriedades e, conseqüentemente, seu desempenho (ASKELAND; PHULÉ, 2002).

De maneira semelhante, a Ciência dos Biomateriais é o ramo da Ciência dos Materiais que estuda as propriedades e aplicações específicas dos biomateriais. Um biomaterial é qualquer material (sintético ou natural) usado em dispositivos que entram em contato com sistemas biológicos (RATNER et al, 2004), para substituir ou restaurar a função de tecidos do corpo e que mantém contato contínuo ou intermitente com os fluidos. Considerando que haverá contato com os fluidos é essencial que o material apresente biocompatibilidade, não produza resposta biológica adversa, não induza efeito sistêmico, não seja tóxico, carcinogênico, antigênico ou mutagênico.

O estudo dos biomateriais inclui aspectos da Medicina, Biologia, Química e Ciência dos Materiais, fundamentados nos princípios da Engenharia. Em outras palavras, envolve o estudo físico e biológico dos materiais e de suas interações com o ambiente biológico (RATNER et al., 2004).

As investigações e desenvolvimentos mais intensos nesta área têm sido direcionados para a síntese, otimização, caracterização e teste dos biomateriais, além do estudo das interações biológicas entre o hospedeiro e o material (RATNER

et al., 2004).

Quando um novo produto é desenvolvido para uso como biomaterial, além do conhecimento básico sobre as propriedades mecânicas do material usado, a resposta fisiológica gerada no hospedeiro é essencial para um sucesso consistente. Desta forma, torna-se imprescindível um relacionamento multidisciplinar entre as diversas áreas envolvidas, pois com os conhecimentos inerentes a cada uma delas, todos os aspectos podem ser avaliados, dando origem a um material que atende ao melhor compromisso entre estrutura, propriedades e desempenho.

A Ortodontia é a especialidade da Odontologia que estuda a oclusão dentária normal, tendo como objetivo prevenir, interceptar ou corrigir maloclusões dentárias e/ou esqueléticas e deformidades dentofaciais. O tratamento ortodôntico é baseado na movimentação dentária e no redirecionamento do crescimento esquelético do complexo maxilofacial (GRABER et al., 2005; PROFFIT et al., 1995).

O ortodontista necessita de conhecimentos sobre biologia para compreender os fatores biológicos que regulam o desenvolvimento crânio-facial e a movimentação dentária. Somado a isto, é necessário que ele esteja familiarizado com os princípios da física e da mecânica, para que possa manipular com eficiência os dispositivos ortodônticos e compreender os sistemas de forças presentes.

De forma geral, pode-se dizer que o movimento dentário ortodôntico é obtido pela aplicação de força a um dente que se deseja movimentar, utilizando dispositivos ortodônticos que se encontram apoiados nos demais dentes, que não serão movimentados (unidade de ancoragem) (FIG. 1).

O dente e suas estruturas de suporte (FIG. 2) geram respostas fisiológicas de reabsorção e neoformação óssea, permitindo que o dente se movimente dentro do osso alveolar. A resposta biomecânica de adaptação do organismo à aplicação de uma força ortodôntica é um processo altamente sofisticado. Muitas reações ocorrem dentro e em volta das células do ligamento periodontal e do osso alveolar, as quais transformam a força mecânica em eventos moleculares e, finalmente, em movimento dentário (MASELLA; MEISTER, 2006).

O mecanismo teórico de compressão-tração do movimento dentário ortodôntico ocorre por uma conexão entre a aplicação de forças ortodônticas, as mudanças de compressão e tração do ligamento periodontal e a ativação subsequente das células mesenquimais indiferenciadas. A teoria propõe que células progenitoras do

ligamento periodontal induzidas pelas forças se diferenciam em osteoclastos nas áreas de compressão e osteoblastos nas regiões de tração (FIG. 3), causando reabsorção e aposição óssea, respectivamente (MASELLA; MEISTER, 2006), e permitindo o movimento do dente dentro do osso alveolar.

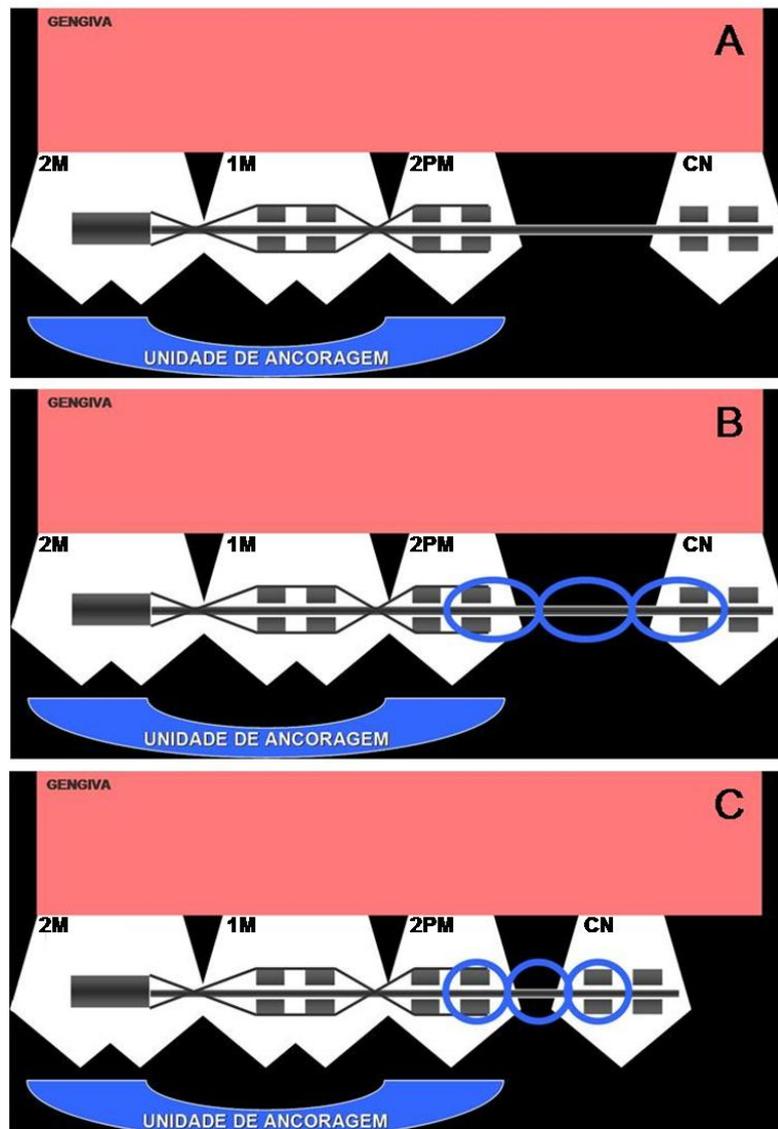


FIG. 1 Esquema demonstrando os princípios básicos da movimentação dentária ortodôntica. (A) Aparelho ortodôntico posicionado sobre os dentes. O segundo molar (2M), o primeiro molar (1M) e o segundo pré-molar (2PM) foram amarrados em conjunto, formando uma unidade de ancoragem. O espaço proveniente da extração do primeiro pré-molar será fechado pela movimentação distal do canino (CN). (B) Ativação do movimento dentário ortodôntico por meio da inserção de elástico em cadeia desde o canino até a unidade de ancoragem. (C) O canino foi movimentado ortodonticamente para a distal, promovendo fechamento parcial do espaço de extração do primeiro pré-molar.

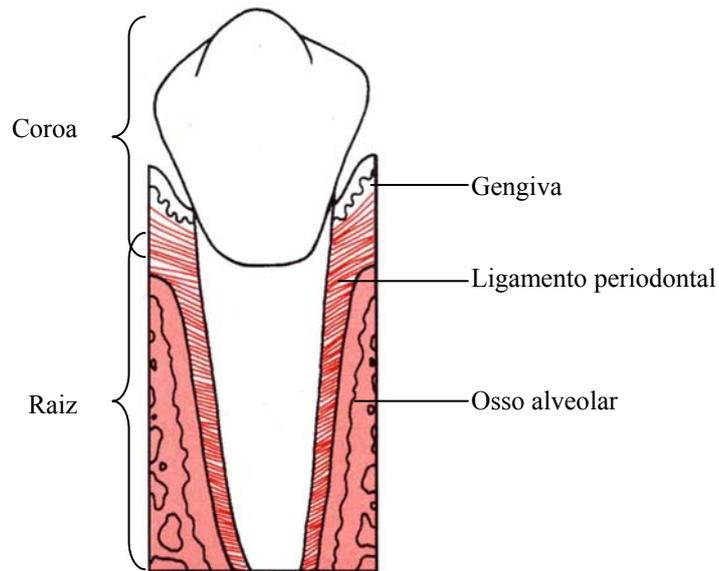


FIG. 2 Esquema do dente e suas estruturas de suporte (gengiva, ligamento periodontal e osso alveolar) (PROFFIT et al., 1995, p.245).

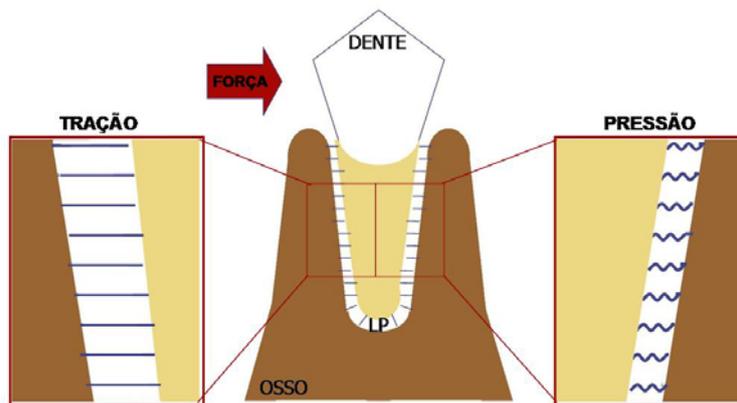


FIG. 3 Quando a força ortodôntica é aplicada sobre um dente, este se movimenta, fazendo com que as fibras do ligamento periodontal se estirem no lado de tração e se comprimam no lado de compressão, dando origem a osteoblastos (tração) e osteoclastos (compressão).

## 2.2 ANCORAGEM ORTODÔNTICA

O termo ancoragem ortodôntica foi inicialmente definido como “a base contra a qual a força ortodôntica, ou a reação da força ortodôntica é aplicada” (COPE, 2005). A ancoragem pode também ser definida como “a resistência ao movimento dentário indesejado” (PROFFIT et al., 1995), ou “a quantidade permitida de movimento da unidade reativa” (unidade reativa – dentes que atuam como ancoragem durante o

movimento da unidade ativa; unidade ativa – dentes a serem movimentados). A ancoragem ortodôntica pode ser classificada em simples, composta, estacionária, recíproca, intermaxilar, intra-bucal e extra-bucal. Outra classificação utilizada divide a ancoragem em máxima, moderada e mínima, levando em conta a quantidade em milímetros que os dentes da unidade de ancoragem podem se mover quando a força ortodôntica é aplicada (COPE, 2005).

Como visto anteriormente, é necessária a aplicação de forças para movimentar os dentes e todo aparelho que exerce força sobre um dente exerce uma força igual e oposta em outro elemento (SHELLHART et al., 1996). Esta é a terceira lei de Newton, ou lei da ação e reação, que postula que quando dois corpos A e B interagem, se A aplica sobre B uma força, receberá deste uma força de mesma intensidade, mesma direção e sentido contrário. Ou seja, para cada ação há sempre uma reação oposta e de igual intensidade. Sendo assim, quando uma força é aplicada sobre um dente que se deseja movimentar, os dentes de ancoragem recebem uma força de mesmo módulo, mesma direção e sentido oposto (GRAY et al., 1983). Existem casos onde a força de oposição pode ser aplicada a outro dente que também necessita ser movimentado. Um exemplo é o fechamento de diastema interincisal, onde os dois incisivos centrais superiores devem ser movimentados a mesma distância para fechar o espaço presente (FIG. 4).

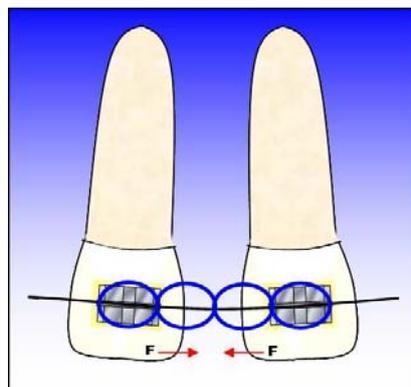


FIG. 4 Fechamento de diastema interincisal.

Entretanto, existem muitos casos onde a força de oposição não deve produzir nenhuma movimentação. O ortodontista deve, nestes casos, adotar estratégias para reduzir a movimentação dos dentes de ancoragem ou limitar a quantidade de movimentação dentária para evitar movimentação dos dentes de ancoragem

(SHELLHART et al., 1996). Para evitar o movimento indesejado dos dentes de ancoragem é necessário utilizar sistemas para obtenção e controle da ancoragem ortodôntica, assunto de grande importância no planejamento do tratamento ortodôntico (GRAY et al., 1983).

A ancoragem ortodôntica tradicional é realizada utilizando-se um dente, ou um grupo de dentes, para apoiar o movimento dos dentes mal posicionados (FIG. 5) (SAITO et al., 2000; TURLEY et al., 1988).



FIG. 5 Ancoragem ortodôntica dento-suportada, na qual se utiliza um grupo de dentes (primeiro molar, segundo pré-molar e primeiro pré-molar) para movimentar um dente (canino).

Porém, a ancoragem dento-suportada é uma das maiores limitações do tratamento ortodôntico moderno pelo fato dos dentes de ancoragem se moverem em resposta às forças aplicadas (CREEKMORE; EKLUND, 1983). A perda de estabilidade dos dentes de ancoragem leva a relações oclusais desfavoráveis e resultados insatisfatórios. O tempo gasto para corrigir a perda de ancoragem aumenta o tempo total de tratamento ortodôntico e leva à diminuição da cooperação do paciente durante o tratamento. Além disso, as limitações inerentes ao uso de dentes como unidade ancoragem comprometem o tratamento, necessitando alternativas menos desejáveis como extração de dentes permanentes, cirurgia ortognática, tração extra-bucal ou uso de mecânicas que dependem de muita cooperação do paciente (OYONARTE et al., 2005). Sendo assim, uma ancoragem adequada para corrigir uma malocclusão dentária e/ou esquelética é de fundamental importância, sendo sempre uma consideração crítica durante o planejamento do tratamento ortodôntico (ROBERTS et al., 1989; WEHRBEIN; DIEDRICH, 1993; WEHRBEIN et al., 1996).

A obtenção de ancoragem adequada torna-se ainda mais difícil quando dentes que seriam usados como unidade de ancoragem não estão presentes (ausência congênita ou extração) ou não oferecem suporte adequado (problemas periodontais) (SAITO et al., 2000; TURLEY et al., 1988; WEHRBEIN; DIEDRICH 1993). Nestes casos, seria interessante que um dispositivo de ancoragem pudesse ser colocado no interior da cavidade bucal, recebesse forças de magnitude suficiente para efetuar o movimento dentário e não fosse deslocado pelas forças aplicadas (SAITO et al., 2000; TURLEY et al., 1988).

Outro problema existente na ancoragem ortodôntica é a necessidade de utilizar os dentes para aplicar força aos ossos, com o objetivo de efetuar uma mudança esquelética (SMALLEY et al., 1988; KOKICH et al., 1985), como, por exemplo, a tração reversa da maxila (FIG. 6). Esta aplicação indireta de força limita a mudança da posição dos ossos e causa movimento indesejável dos dentes de ancoragem (SMALLEY et al., 1988). Associados ao remodelamento sutural e reposicionamento maxilar estão o remodelamento periodontal e o movimento dentário. Desta forma, ocorre uma limitação na intensidade e duração da aplicação de força. Nestes pacientes, o ideal seria obter uma forma de transmitir a força diretamente ao osso, produzindo somente remodelamento esquelético (KOKICH et al., 1985), ou seja, uma ancoragem esquelética (SMALLEY et al., 1988).

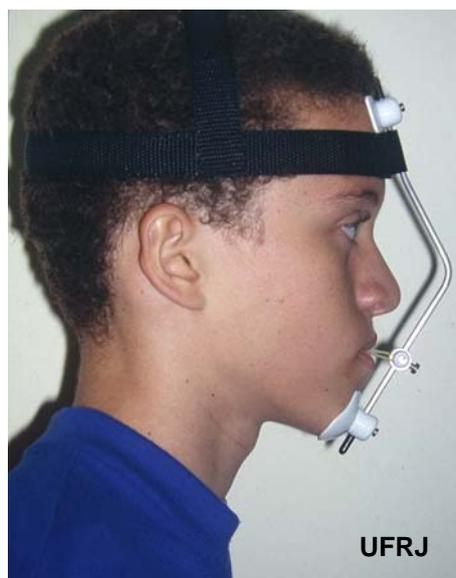


FIG. 6 Tração reversa da maxila usando máscara facial apoiada nos primeiros molares superiores.

Diversos dispositivos intra-orais foram desenvolvidos para diminuir a perda de ancoragem durante o movimento dentário, tais como o botão palatino de Nance, a barra transpalatina, o arco lingual e o lip-bumper (FIG. 7) (GRABER et al., 2005; PROFFIT et al., 1995).

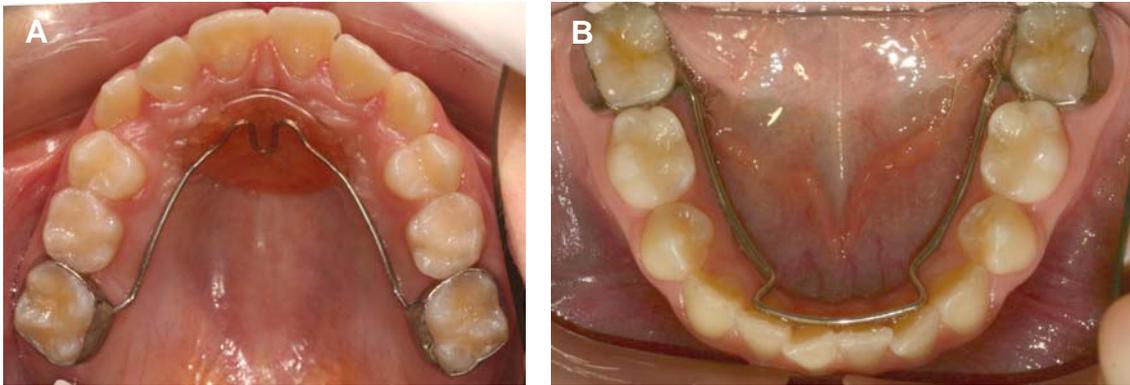


FIG. 7 (A) Botão palatino de Nance. (B) Arco lingual.

Estes aparelhos têm a vantagem de não necessitarem de cooperação do paciente. Se existirem pontos de ancoragem estáveis durante o tratamento, se não houver interferência com os movimentos necessários, se o material for biocompatível e se o aparelho for confortável, este pode ser simples e eficiente. Entretanto, estes dispositivos em geral são instáveis e ineficientes, gerando resultados insatisfatórios (WEHRBEIN et al., 1996) e aumentando a frequência de necessidade de extrações de dentes permanentes (GRAY et al., 1983).

Uma segunda alternativa para melhorar a ancoragem do movimento dentário são os dispositivos extra-orais (máscara facial e arco extra-bucal) (FIG. 6 e FIG. 8), que podem ser usados de forma suplementar à ancoragem dento-suportada, distribuindo forças em direções que não são possíveis com aparatos intra-orais. Apesar de serem bastante estáveis, possuem limitações severas, pois requerem excelente colaboração do paciente, são antiestéticos, desconfortáveis e são usados apenas durante parte do dia (CREEKMORE; EKLUND, 1983; GRAY et al., 1983; WEHRBEIN et al., 1996).

Sendo assim, a ancoragem inadequada é um aspecto limitante importante da terapia ortodôntica. Devido às limitações de ancoragem, muitas vezes os pacientes são submetidos a alternativas de tratamento menos desejáveis (extrações de dentes permanentes, tração extra-bucal e cirurgia ortognática) ou são obtidos resultados

insatisfatórios (WEHRBEIN; DIEDRICH, 1993).



FIG. 8 Arco extra-bucal com puxada cervical.

Uma alternativa satisfatória para os problemas de ancoragem surgiu a partir da união dos conceitos de ancoragem ortodôntica tradicional, dos implantes para reposição dentária e dos mecanismos de fixação óssea em cirurgias ortognáticas. Modificações destas técnicas foram unificadas com os princípios biomecânicos e biológicos da osseointegração, dando origem aos sistemas de ancoragem esquelética em Ortodontia, que evoluíram com base em experimentos laboratoriais e clínicos.

### 2.3 EVOLUÇÃO DA ANCORAGEM ESQUELÉTICA EM ORTODONTIA

Em 1945, Gainsforth e Higley observando que os dentes de ancoragem se moviam simultaneamente com aqueles nos quais o movimento era desejado, idealizaram a primeira forma de ancoragem esquelética em Ortodontia. Os autores inseriram parafusos de Vitallium (liga Co-Cr-Mo) de 3,4 x 13 mm no ramo mandibular de cães para ancorar o movimento de distalização de caninos. Entretanto, a força aplicada provocou a perda de todos os parafusos após 16 a 31 dias e a idéia de

utilizar uma ancoragem esquelética foi deixada de lado.

Outra opção para conseguir ancoragem rígida seria utilizar dentes anquilosados para movimentar outros dentes, porque eles são incapazes de se movimentarem dentro do osso. O grande problema desta abordagem é que dentes anquilosados acontecem com pouca frequência e seriam raramente usados pelos ortodontistas (SHELLHART et al., 1996). Guyman et al. (1980) desenvolveram uma técnica para anquilosar intencionalmente dentes decíduos e usá-los como ancoragem para a expansão maxilar em macacos, com o objetivo de criar um método de ancoragem esquelética que permitisse a manipulação da maxila. Os dentes anquilosados suportaram forças de 450 a 1000 gf e permaneceram estáveis durante todo o tratamento (5 a 15 semanas). Os dentes não se movimentaram dentro do osso quando a força ortodôntica foi aplicada. A expansão esquelética da maxila foi alcançada por remodelação óssea na sutura palatina mediana sem inclinação vestibular dos dentes de apoio. Baseado nestes resultados os autores sugeriram que dentes decíduos anquilosados poderiam fornecer uma excelente fonte de ancoragem para a expansão maxilar, evitando inclinações dentárias.

Anos mais tarde, Kokich et al. (1985) utilizaram a técnica proposta por Guyman et al. (1980) e anquilosaram intencionalmente dentes decíduos em um paciente com severa retrusão maxilar, usando os dentes anquilosados como apoio para a força de tração anterior da maxila. Os caninos decíduos superiores foram extraídos, tiveram o canal tratado, o ligamento periodontal foi curetado e foram reimplantados. Após oito semanas os dentes decíduos encontravam-se anquilosados e a protração da maxila foi iniciada com tração elástica de 16 onças no sentido anterior. Durante parte do tratamento os dentes decíduos permaneceram imóveis. Porém, após 12 meses de tratamento, quando a mordida cruzada anterior estava quase corrigida (por movimento anterior da maxila de aproximadamente 4 mm) os dentes anquilosados apresentaram mobilidade devido à reabsorção radicular e o tratamento foi encerrado. Os resultados mostraram que dentes decíduos intencionalmente anquilosados podem ser usados como suporte para a tração ortopédica extra-bucal, possibilitando uma alternativa ao tratamento orto-cirúrgico. No entanto, os dentes decíduos anquilosados têm uma longevidade limitada, pois suas raízes são reabsorvidas e os dentes exfoliam. Além disso, sua localização pode impedir que a força seja aplicada na direção necessária para a correção esquelética adequada

(SMALLEY et al., 1988).

No final de década de 50, Branemark estudava “in vivo” a circulação do osso medular, utilizando micro-câmeras de titânio. Estas câmeras eram extremamente caras e precisavam ser removidas e reutilizadas. Entretanto, o osso cresceu nos pequenos espaços da câmera e não pôde ser facilmente removido, inspirando os futuros trabalhos que se seguiram (COPE, 2005). Em 1964, Branemark et al. observaram uma ancoragem rígida entre implantes de titânio e osso, sem resposta tecidual adversa e postularam o conceito de osseointegração, definido como “o contato direto entre o osso vital e a superfície do implante”. Após 5 anos, Branemark et al. (1969) mostraram que os implantes de titânio permaneciam estáveis e osseointegrados ao osso. A partir de então os implantes dentários começaram a ser utilizados na reposição de dentes e como pilares para próteses dentais (FIG. 9).

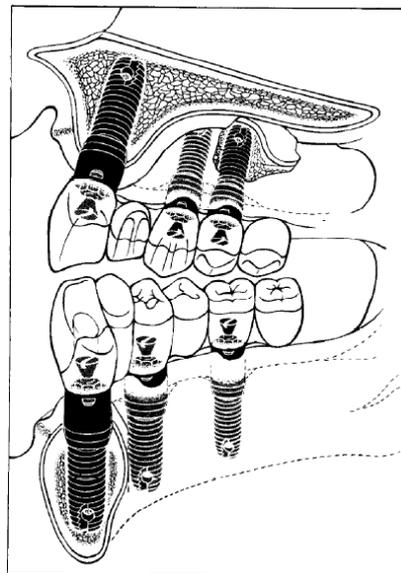


FIG. 9 Implantes de titânio repondo elementos dentários perdidos (BRANEMARK et al. 1983, p.26).

O sucesso da osseointegração dos implantes de titânio foi atribuído a vários fatores, incluindo a biocompatibilidade do material usado, o formato e o acabamento de superfície do implante, a saúde do osso hospedeiro, o local de implantação, a técnica cirúrgica cautelosa e a maneira como a carga era aplicada (BRANEMARK et al., 1969). Roberts et al. (1984) acrescentaram sete fatores vitais para a fixação óssea dos implantes: manutenção de margens ósseas vitais ao redor do defeito cirúrgico preparado para receber o implante, preservação da capacidade osteogênica subperiosteal, estabilização primária do implante em relação ao osso,

ótima adaptação da margem óssea periosteal ao implante (restringindo o acesso da camada fibrosa do periósteo), ausência de exposição desnecessária à radiação, ausência de carregamento imediato para prevenir a propagação de trincas de fratura e adequado período de cicatrização para permitir a adesão de osso lamelar maduro diretamente à superfície do implante.

Em 1977, Branemark et al. publicaram uma revisão sobre o sistema de reconstrução de maxilares edêntulos, baseado na osseointegração. Em 1983, Branemark et al. apresentaram um estudo de acompanhamento (5 a 16 anos) de pacientes edêntulos que receberam implantes de titânio como suporte para próteses do tipo ponte fixa, com uma taxa de sucesso de 81% na maxila e 91% na mandíbula. O sucesso foi atribuído a dois fatores: (1) ao estabelecimento de um selamento biológico ao redor dos pilares, impedindo que possíveis inflamações peri-implantares se disseminassem para o tecido ósseo e (2) ao contato direto do implante com o tecido ósseo, sem a interposição de uma camada de tecido mole, ou seja, à osseointegração. Até esta época, o conceito de osseointegração entre implantes metálicos e osso não era aceito por todos. Neste artigo os autores mostraram, por histologia, radiografias, microscopia eletrônica de varredura (MEV) e microscopia eletrônica de transmissão (MET), evidências de que o contato direto do osso com o implante de titânio era possível e poderia perdurar por anos, suportando cargas mastigatórias. Os autores postularam que um período de cicatrização de 3 a 4 meses fosse respeitado antes do carregamento dos implantes.

O conceito de osseointegração estava enfim bem estabelecido e se baseava no princípio de que sob um protocolo cirúrgico e de cicatrização cuidadosamente controlados, os implantes de titânio podiam se integrar ao osso sem a interposição de uma camada de tecido fibroso na interface entre titânio e osso. Anos mais tarde observou-se que o fenômeno da osseointegração era baseado em interações entre o osso e o óxido de titânio formado na superfície do implante (LUNDBORG et al., 1993). Além disso, a união rígida do osso vital com a superfície do implante poderia ser mantida indefinidamente. A remodelação contínua do osso que suporta o implante é o mecanismo fisiológico que mantém a integridade estrutural da interface osso-implante, permitindo que os implantes carregados resistam à fadiga óssea e se mantenham osseointegrados na presença de cargas (ROBERTS et al., 1990).

De maneira semelhantes aos ortodontistas, os cirurgiões bucomaxilofaciais

também tinham problemas de ancoragem, pois, além dos dentes serem um apoio deficiente para o movimento ortodôntico, eles não oferecem uma boa ancoragem para a fixação da maxila e da mandíbula em cirurgias ortognáticas. Os dentes se movem em resposta às tensões geradas pelo reposicionamento ósseo, causando recidiva dos maxilares e falha do procedimento cirúrgico (CREEKMORE; EKLUND, 1983). Por este motivo, baseados nos conceitos da osseointegração, Lindorf e Steinhäuser (1978) testaram a utilização de parafusos metálicos na fixação da mandíbula em cirurgias ortognáticas, como uma alternativa à tradicional fixação utilizando dentes. Os autores obtiveram sucesso, pois os parafusos mantiveram-se rígidos, impedindo a movimentação dos fragmentos ósseos e permitindo a cicatrização na posição adequada.

Fundamentados também nos conceitos da osseointegração proposto por Branemark et al. (1964, 1969, 1977, 1983), Tjellström et al. (1983) utilizaram implantes de titânio fora da cavidade bucal para suportar próteses auriculares. Parafusos de titânio comercialmente puro (Ti cp), similares aos usados por Branemark et al. (1977, 1983) na reconstrução de maxilares edêntulos, foram implantados no osso temporal de pacientes que não possuíam o conduto auditivo externo por causas congênitas, hereditárias, traumas ou tumores. Os implantes foram utilizados com sucesso na fixação de próteses auriculares e não causaram reações infecciosas ou inflamatórias na pele. Devido ao sucesso da técnica, ela passou a ser usada para suportar outras próteses craniofaciais (nariz, olho e face média) (REYES et al., 2000) (FIG. 10).



FIG. 10 Paciente com prótese ocular suportada por implantes de titânio (REYES et al., 2000, p.273).

Lundborg et al. (1993) se basearam no trabalho de Tjellström et al. (1983) e fixaram próteses de articulação metacarpofalangeal em pacientes com reumatismo

ou osteoartrose. Implantes de titânio na forma de parafuso foram inseridos nos metacarpos e nas falanges e espaçadores de silicone foram posicionados entre os dois implantes. Ocorreu osseointegração em todos os casos e nenhum implante foi perdido. Os pacientes ficaram altamente satisfeitos, relataram alívio da dor, aumento da motricidade dos dedos, melhora na função das mãos e boa aparência estética.

Em 2000, Reyes et al. publicaram um acompanhamento de 8 anos de um grupo de 214 pacientes que se submeteram à inserção de implantes de titânio no processo mastóide para a retenção de aparelhos de audição e próteses auriculares. O objetivo foi avaliar a frequência e o grau de reações adversas na pele ao redor do implante. Do total de 281 implantes, 31 foram perdidos ou removidos porque o paciente não obteve melhora com a prótese auricular, por trauma direto no dispositivo, por fatores psicológicos, por perda de osseointegração, por osteorradionecrose, dentre outros. Nenhum implante foi removido devido a reações adversas na pele. Os autores concluíram que a probabilidade de perder um implante devido a reações adversas na pele é baixa. Porém, se não tratadas, estas reações podem levar à perda do implante.

### 2.3.1 ANCORAGEM ESQUELÉTICA COM IMPLANTES DE TITÂNIO

Os estudos publicados haviam comprovado que implantes de titânio eram eficientes na reposição de dentes (BRANEMARK et al., 1969; 1977; 1983), na fixação de aparelhos auditivos e próteses faciais (TJELLSTRÖM et al., 1983; REYES, et al., 2000), na reposição de articulações metacarpofalangeais (LUNDBORG et al., 1983) e na fixação dos ossos maxilares após cirurgias ortognáticas (LINDORF; STEINHÄUSER, 1978). Os conhecimentos agregados de ancoragem ortodôntica tradicional, do mecanismo de osseointegração de implantes de titânio e da utilização de parafusos de titânio para fixação rígida em cirurgias ortognáticas fizeram ressurgir a idéia da ancoragem esquelética em Ortodontia, incentivando a realização de pesquisas e relatos clínicos sobre este assunto. O conceito de osseointegração passou a ser aplicado na terapia ortodôntica, dando significado ao termo ancoragem estacionária (PROSTERMAN et al., 1995).

Em 1983, Gray et al. realizaram um estudo em coelhos, comparando a habilidade de implantes cobertos com biovidro e implantes de Vitallium (liga Co-Cr-Mo) em resistir ao movimento, quando carregados com força constante (60, 120 ou 180 gf). Após um período de cicatrização de 28 dias, os implantes foram carregados. Não houve movimento de nenhum dos tipos de implantes submetidos aos 3 níveis de força. A análise histológica revelou um encapsulamento por tecido conectivo nos implantes de Vitallium e uma ligação osso-implante nos implantes de biovidro.

Neste mesmo ano, Creekmore e Eklund (1983) publicaram o primeiro relato clínico do uso de um dispositivo temporário para ancoragem esquelética em humanos. Os autores utilizaram um implante de Vitallium (liga Co-Cr-Mo), como o testado por Gray et al. (1983), inserido na espinha nasal anterior para ancorar o movimento de intrusão dos incisivos superiores de um paciente com sobremordida profunda. Os incisivos foram intruídos aproximadamente 6 mm e o parafuso permaneceu rígido durante todo o tratamento, até o momento de sua remoção. Apesar do sucesso obtido, a técnica não ganhou aceitação imediata, provavelmente devido à falta de ampla aceitação dos procedimentos cirúrgicos, à não aceitação da implantodontia como especialidade, à ausência de dados científicos sobre o uso de materiais para implantação, ao medo das possíveis complicações (COPE, 2005) e ao tamanho do parafuso empregado (ROBERTS et al., 1984). Até esta época, a ancoragem tradicional permanecia a principal forma de ancoragem durante o tratamento dos problemas ortodônticos (COPE, 2005).

O primeiro experimento utilizando implantes de titânio para ancoragem ortodôntica foi realizado por Roberts et al. em 1984. O grupo inseriu pequenos implantes de titânio (3,2 x 8 mm) em coelhos, aguardaram um período de cicatrização de 6 a 12 semanas sem carga e aplicaram uma carga contínua de 100gf. Após 6 semanas, um tecido ósseo lamelar maduro preencheu os espaços vazios próximos à superfície do implante e uma interface osso-implante rígida foi observada. Dos 12 implantes carregados, 11 permaneceram rígidos. Os autores concluíram (1) que os implantes de titânio são simples e baratos; (2) que um contato ósseo direto com a superfície do implante é rotineiramente encontrado após 6 semanas (em coelhos), sendo este um período adequado para cicatrização, antes do carregamento e (3) que os implantes carregados continuamente, com a magnitude necessária para o movimento dentário ortodôntico, permanecem estáveis

no osso e, portanto, podem ser usados como fonte de ancoragem na Ortodontia.

Quatro anos mais tarde, Smalley et al. (1988) testaram o movimento de protração maxilar em macacos utilizando implantes de titânio (5 x 3,75 mm) como ancoragem esquelética. Os implantes foram inseridos no osso maxilar e após o tempo de cicatrização (13 a 15 semanas) foram submetidos a uma força de 600 gf de cada lado. O complexo maxilofacial foi protraído significativamente, sem mudanças no complexo dento-alveolar. Todos os implantes permaneceram imóveis durante o período de experimento (12 semanas), apesar de histologicamente não estarem totalmente osseointegrados. Os implantes de titânio forneceram ancoragem estável para a protração dos ossos maxilares, oferecendo um meio confiável de se aplicar forças diretamente aos ossos com o objetivo de produzir mudanças em suas formas e posições, evitando efeitos dentários indesejáveis.

Neste mesmo ano, Turley et al. (1988) compararam, em cães, o uso de implantes de titânio comercialmente puro de um e dois estágios, na ancoragem de forças ortodônticas (300 gf) e ortopédicas (1000 gf). Os resultados foram que 100% dos implantes de dois estágios (6 x 4,75 mm) permaneceram estáveis durante a aplicação das forças, enquanto apenas 47% dos implantes de um estágio (6 x 2,4 mm) alcançaram e mantiveram fixação rígida. O grupo concluiu que os implantes de dois estágios desempenharam sua função com sucesso, sendo úteis tanto para a ancoragem do movimento dentário ortodôntico quanto para a ancoragem ortopédica, pois os dentes e os ossos se movimentaram sem a movimentação dos implantes. Os autores ainda fizeram uma grande proposta, até então não utilizada: sugeriram que os implantes poderiam ser aproveitados como suporte para próteses dentárias após a terapia ortodôntica. Eles trataram ortodonticamente um paciente utilizando como ancoragem 4 implantes na região de primeiros molares e como estes permaneceram sem mobilidade e com excelente saúde dos tecidos vizinhos após o término do tratamento ortodôntico, foram utilizados para a confecção das próteses dentárias.

Em 1989, Roberts et al. inseriram implantes de titânio em coelhos (3,2 x 7 mm) e em cães (3,75 x 13 mm) e colocaram uma mola fechada de aço inoxidável, distribuindo uma força de 100 gf nos coelhos e 300 gf nos cães. Os autores tiveram um taxa de 94% de sucesso. Do ponto de vista ortodôntico e ortopédico, os implantes resistiram ao carregamento contínuo com 100 a 300 gf por 13 semanas. Os implantes não se moveram em relação ao osso adjacente, funcionando como

uma ancoragem ortopédica rígida, servindo como fonte de ancoragem ortodôntica.

Devido à comprovação em animais do potencial dos implantes de titânio como fonte de ancoragem para o movimento dentário e ortopédico (ROBERTS et al., 1984; SMALLEY et al., 1988; TURLEY et al., 1988; ROBERTS et al., 1989), Roberts et al. (1990) utilizaram estes implantes em um paciente para movimentar dentes. Um implante de titânio foi inserido na região retromolar e após um período de cicatrização de 9 meses foi utilizado como fonte principal de ancoragem para intruir e mesializar o segundo e o terceiro molar em direção ao espaço de extração do primeiro molar (FIG. 11). Apesar da grande demanda de ancoragem por um período de 3 anos, o implante de titânio permaneceu osseointegrado. Após 4 anos de inserção, o implante foi removido com o auxílio de uma trefina e brocas cirúrgicas.

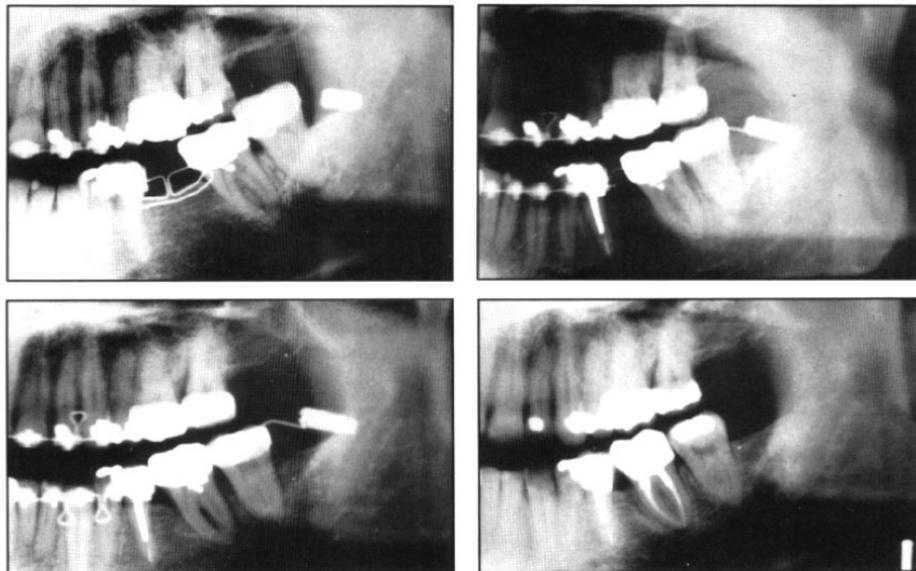


FIG. 11 Fechamento do espaço de extração do primeiro molar inferior utilizando um implante convencional inserido na região retromolar (ROBERTS et al., 1990, p.144).

A partir daí, os implantes de titânio passaram a ser utilizados na rotina ortodôntica como fonte de ancoragem confiável para corrigir maloclusões que estavam fora do alcance da ortodontia tradicional (ROBERTS et al., 1994). Numerosos relatos de casos clínicos foram publicados periodicamente na literatura científica, com uso dos implantes convencionais de titânio para ancorar diversos tipos de movimentos ortodônticos e no tratamento de uma grande variedade de maloclusões.

Higuchi e Slack (1991) conduziram um estudo em 7 pacientes que foram

tratados usando implantes de titânio como unidades de ancoragem. Forças ortodônticas (150 a 400 gf) foram aplicadas a 14 implantes e todos permaneceram estáveis durante o tratamento, sem complicações. Resultados faciais e oclusais satisfatórios foram alcançados em todos os casos, indicando que a ancoragem esquelética com ausência de forças recíprocas pode ser obtida.

Os autores dos artigos publicados até 1993 que utilizaram implantes endósseos de titânio como ancoragem ortodôntica testaram curtos períodos de aplicação de força (máximo de 13 semanas) (ROBERTS et al., 1989; TURLEY et al., 1988; ROBERTS et al., 1984). Entretanto, em muitos casos, a ancoragem ortodôntica é necessária por longos períodos de tempo. Por este motivo, Wehrbein e Diedrich (1993) examinaram, em cães, a estabilidade clínica de implantes de titânio (3,75 x 10 mm) submetidos ao carregamento ortodôntico durante 26 semanas. Após um período de cicatrização (25 semanas) todos os implantes estavam osseointegrados e foram submetidos ao carregamento ortodôntico (200 gf). A análise microscópica mostrou que o tecido duro vizinho aos implantes carregados e não carregados consistiam exclusivamente de osso lamelar maduro. Um contato estável entre osso e implante foi mantido nos implantes testados, durante todo o período de aplicação de força. Não houve sinais clínicos e histológicos de movimentação dos implantes durante o período de aplicação de força, confirmando que os implantes de titânio são adequados como ancoragem ortodôntica durante longos períodos de tempo.

Roberts et al. (1994) relataram o tratamento de um caso difícil onde os espaços deixados por primeiros molares ausentes foram fechados usando como ancoragem implantes convencionais (3,75 x 7mm) inserido na região retromolar. Segundo os autores, pacientes adultos consideram o uso de ancoragem extra-bucal inaceitável, mas aceitam bem a opção de ancoragem com implantes na região retromolar. Nenhum problema foi encontrado durante o uso do implante como ancoragem para o movimento mesial dos molares. Os segundo e o terceiro molares superiores foram movimentados 4 mm e os inferiores 8 mm. Ocorreu leve arredondamento radicular nos molares inferiores. Houve ligeira inflamação do tecido gengival, que foi resolvida com medidas de higiene bucal. Ao final do tratamento o implante foi removido, sob anestesia local, com uma trefina.

O movimento de intrusão, freqüentemente necessário durante o tratamento ortodôntico, é altamente limitado pela ancoragem dento-suportada inadequada. A

aplicação da força de intrusão normalmente desenvolve uma força de extrusão e de inclinação nos dentes de ancoragem. Em casos de adultos com ausência de molares, a intrusão dos dentes anteriores fica impossibilitada. Southard et al. (1995) compararam o potencial de implantes de titânio e de dentes quando usados como ancoragem para a intrusão ortodôntica. Implantes de titânio (3,75 x 10 mm) foram inseridos unilateralmente em cães, na região de extração de pré-molares. Arcos segmentados foram colocados, distribuindo uma força intrusiva de 50 a 100 gf. A superposição radiográfica demonstrou que os implantes permaneceram imóveis e foram eficientes na intrusão dentária. Na região da ancoragem dentária tradicional, a unidade de ancoragem sofreu movimento indesejado de inclinação e o dente não foi intruído. Os autores concluíram que os implantes endósseos foram superiores à ancoragem dentária para a intrusão ortodôntica de dentes.

Os implantes endósseos de titânio podem ser usados como elementos de ancoragem ortodôntica e depois como pilares para próteses fixas (TURLEY et al., 1988). Esta alternativa de tratamento pode ser usada quando o paciente possui ausências dentárias associadas com uma maloclusão (WEHRBEIN et al., 1997).

Prosterman et al. (1995) publicaram um caso muito complexo que necessitou da integração entre cirurgia maxilofacial, ortodontia, prótese e periodontia para sua resolução efetiva (FIG. 12). O paciente possuía severa maloclusão, incluindo mordida cruzada posterior e mordida aberta anterior devido a um acidente onde perdeu 6 dentes anteriores e parte do processo alveolar. A região ântero-inferior foi reconstruída com uma prótese suportada por implantes endósseos de titânio (3,75 x 15 mm), a qual foi subseqüentemente usada como ancoragem para a correção da maloclusão. Neste caso, não havia alternativa de ancoragem disponível devido à ausência dos dentes anteriores da mandíbula. Os implantes osseointegrados suportaram bem as forças aplicadas sem mudanças na altura óssea durante a terapia e sem movimentação dos implantes dentro do osso.

Sorenson (1995) tratou ortodonticamente uma paciente que havia perdido os 6 dentes ântero-superiores em acidente de carro e usava uma prótese parcial removível por mais de 20 anos. Não havia espaço entre os dentes ântero-inferiores e o tecido mole superior para a colocação de uma prótese fixa porque os dentes inferiores supra-erupcionaram. Devido à ausência de vários dentes, foi necessária uma forma alternativa de ancoragem. A paciente recebeu dois implantes de titânio

(21 mm) na região de caninos superiores, que foram usados para a restauração dos dentes anteriores da maxila e como ancoragem durante o tratamento ortodôntico. Os objetivos do tratamento foram alcançados e a superposição radiográfica dos implantes mostrou que não houve movimentação destes durante o tratamento. Os autores concluíram que os implantes osseointegrados de titânio foram altamente efetivos como ancoragem, sendo confortáveis para o paciente e de fácil manuseio pelo ortodontista.

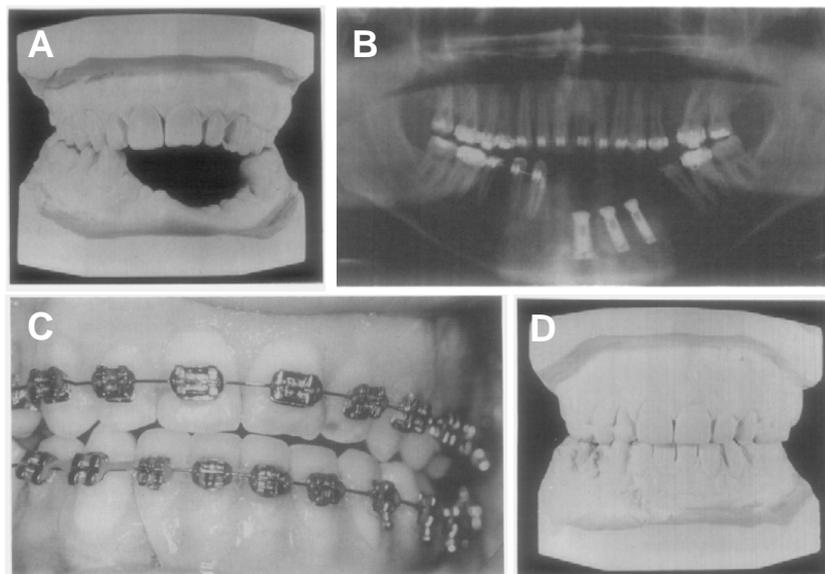


FIG. 12 (A) Situação inicial do paciente. (B) Implantes de titânio inseridos na mandíbula. (C) Progressão do tratamento ortodôntico utilizando a prótese apoiada sobre os implantes de titânio como fonte de ancoragem. (D) Resultado final (PROSTERMAN et al., 1995, p.245-248).

Em 1996, Roberts et al. mediram em humanos a taxa de movimentação dentária utilizando como ancoragem implantes convencionais de titânio posicionados na região retromolar. Os autores fizeram o fechamento de espaço de primeiros molares pela mesialização de segundos e terceiros molares com uma taxa de 0,34 mm/mês. Os implantes se osseointegraram com sucesso e foram efetivos como elementos de ancoragem para mesialização de molares.

Neste mesmo ano, Shellhart et al. (1996) publicaram um relato de caso de um paciente que necessitava de verticalização e intrusão dos segundos molares inferiores. Devido à dificuldade de atingir os objetivos usando ancoragem tradicional, os autores optaram por fazer a movimentação usando como ancoragem implantes convencionais de titânio. Os objetivos do tratamento foram alcançados e os autores

concluíram que a ancoragem com implantes facilitou a realização dos movimentos ortodônticos de intrusão e verticalização.

Parr et al. (1997) realizaram a abertura da sutura nasal de coelhos utilizando implantes de Ti cp como ancoragem, com o objetivo de evitar os efeitos colaterais típicos (movimento indesejado dos dentes, reabsorção radicular e falta de ancoragem rígida para conter a expansão sutural), que ocorrem quando se utilizam dentes para a aplicação de forças para abertura de suturas. Uma alternativa seria usar dentes anquilosados para tal fim, porém, este método possui muitas limitações (SHELLHART et al., 1996; SMALLEY et al., 1988). Os autores conseguiram realizar a abertura da sutura nasal utilizando forças relativamente leves (100 e 300 gf) em suturas que não estavam fusionadas. Os implantes mantiveram-se osseointegrados durante o período de aplicação de força.

Saito et al. (2000) testaram em cães, o potencial de implantes de titânio como ancoragem para movimento dentário méso-distal. Aplicaram forças laterais de 200 gf durante 24, 28 e 32 semanas. Todos os implantes mantiveram-se estáveis durante o período de aplicação de força, comprovando que são eficientes como elementos de ancoragem para movimento méso-distal de dentes.

Oyonarte et al. (2005) compararam a performance de implantes com superfície porosa e com superfície usinada para determinar a conveniência de seu uso na ancoragem ortodôntica. Com exceção de um implante usinado, todos os implantes inseridos na mandíbula de cães se osseointegraram. Observou-se que diferenças na superfície do implante podem levar a diferenças no contato osso-implante. Os autores concluíram que implantes são eficientes para uso como unidade de ancoragem ortodôntica.

Em síntese, nas últimas décadas, um grande interesse se desenvolveu com relação ao uso de implantes convencionais de titânio como fonte de ancoragem ortodôntica e ortopédica, e muitos experimentos e casos clínicos foram publicados (OYONARTE et al., 2005; SAITO et al., 2000; PARR et al., 1997; ROBERTS et al., 1996; SHELLHART et al., 1996; SORENSON (1995); SOUTHARD et al., 1995; PROSTERMAN et al., 1995; ROBERTS et al., 1994; WEHRBEIN; DIEDRICH, 1993; HIGUCHI; SLACK, 1991; ROBERTS et al., 1990; ROBERTS et al., 1989; SMALLEY et al., 1988; TURLEY et al., 1988; ROBERTS et al., 1984). Ficou comprovado que os implantes convencionais de titânio são extremamente úteis quando as metodologias

tradicionais são inadequadas para alcançar os objetivos necessários (ROBERTS et al., 1990; SAITO et al., 2000), quando não existe cooperação do paciente durante o tratamento, quando aparelhos extra-orais não podem ser usados, ou quando elementos dentais falham em qualidade ou quantidade (FAVERO et al., 2002). Neste último caso, os implantes convencionais de titânio podem servir inicialmente como unidade de ancoragem para corrigir a maloclusão e depois podem ser usados como pilar para a prótese dentária (WEHRBEIN; DIEDRICH, 1993).

A utilização da ancoragem esquelética durante o movimento dentário ortodôntico ofereceu possibilidades até então inalcançáveis. Com o uso de implantes convencionais ancorados nos maxilares, a força pôde ser aplicada para produzir movimento dentário em qualquer direção sem forças recíprocas desfavoráveis. Forças ortopédicas puderam ser aplicadas diretamente aos maxilares através da ancoragem esquelética ao invés de através de ancoragem dento-suportada. A necessidade de forças extra-orais e a extração de dentes foram grandemente reduzidas (CREEKMORE; EKLUND, 1983).

As aplicações da biomecânica na Ortodontia avançaram consideravelmente com a implementação deste modo efetivo de alcançar carregamento ósseo direto (ROBERTS et al., 1984). A ancoragem esquelética, por meio de fixações ósseas rígidas e osseointegradas, expandiu as possibilidades biomecânicas (WEHRBEIN; DIEDRICH, 1993; ROBERTS et al., 1989). Os implantes convencionais passaram a ser indicados para várias situações: intrusão ou extrusão de dentes, fechamento e abertura de espaços, reposicionamento de dentes malposicionados, reforço de ancoragem, retração de dentes, abertura de sutura palatina e ancoragem ortopédica para retração e protração maxilar (HUANG et al., 2005).

O sucesso do uso de implantes convencionais de titânio na ancoragem ortodôntica estava comprovado, porém, devido ao seu formato e a suas grandes dimensões (3,5 a 5,5 mm de diâmetro por 11 a 21 mm de comprimento) o uso de implantes convencionais tinha limitações quanto ao espaço para inserção, pois só podiam ser colocados em áreas edêntulas ou na região retromolar (FAVERO et al., 2002; OHMAE et al., 2001; KANOMI, 1997; BLOCK; HOFFMAN, 1995; ROBERTS et al., 1989), limitando a direção de aplicação da força (OHMAE et al., 2001). Outra desvantagem era a necessidade de um tempo de cicatrização antes da aplicação de força aos implantes (SOUTHARD et al., 1995), retardando o início do tratamento

ortodôntico e aumentando o tempo total de tratamento.

Somado a isso, os implantes convencionais eram incômodos para os pacientes devido à severidade da cirurgia, ao desconforto da cicatrização inicial e à dificuldade de higiene bucal (OHMAE et al., 2001; KANOMI, 1997). Se não houvesse eficiência nas medidas de higiene bucal, o tecido gengival ao redor do implante mostrava sinais de inflamação (WEHRBEIN; DIEDRICH, 1993). Em adição, a colocação de implantes em pacientes em crescimento, que ainda teriam considerável crescimento alveolar, fazia com que os implantes ficassem submersos após algum tempo (BLOCK; HOFFMAN, 1995).

Outro fator a ser considerado é que apesar dos implantes convencionais de titânio poderem permanecer no osso por tempo prolongado, em pacientes ortodônticos os implantes são necessários somente temporariamente durante o tratamento, necessitando serem removidos cirurgicamente após o movimento dentário e/ou esquelético ter sido completado (KOKICH et al, 1985). A remoção dos implantes convencionais de titânio é realizada com o auxílio de uma trefina e o pós-operatório pode ser doloroso (ROBERTS et al., 1990).

Devido a todos estes problemas, houve a necessidade de buscar alternativas que suplantassem as desvantagens dos implantes convencionais.

### 2.3.2 SISTEMAS ESPECÍFICOS PARA ANCORAGEM ESQUELÉTICA EM ORTODONTIA

A partir de então, muitos estudos foram feitos e novos sistemas ortodônticos foram surgindo para substituir os implantes convencionais na ancoragem ortodôntica. Alguns casos clínicos utilizando estes sistemas foram publicados, descrevendo os dispositivos, relatando a técnica cirúrgica utilizada na inserção e remoção, mostrando suas aplicações e apresentando as vantagens e desvantagens dos novos sistemas.

Vários fatores devem ser considerados durante a escolha do sistema de ancoragem a ser usado, como por exemplo: a idade do paciente, o estado periodontal, os possíveis locais de inserção, a quantidade e a qualidade do osso, o

tamanho do implante, a magnitude, direção e duração do carregamento ortodôntico e a duração do período de cicatrização do implante antes da aplicação da força ortodôntica (WEHRBEIN et al., 1997). Quando o sistema for escolhido, o paciente deve ser informado por escrito dos riscos associados, tais como a possibilidade de falha na osseointegração do implante, a ocorrência de infecção no local de implantação se a higiene não for adequada e que o implante deve ser removido ao final do tratamento (ROBERTS et al. 1990).

### 2.3.2.1 ONPLANTE

Em 1995, Block e Hoffman desenvolveram um dispositivo para ancoragem do movimento ortodôntico constituído por um disco de liga de titânio, com 2 mm de espessura e 10 mm de diâmetro, que é colocado subperiostealmente no osso palatino (FIG. 13).

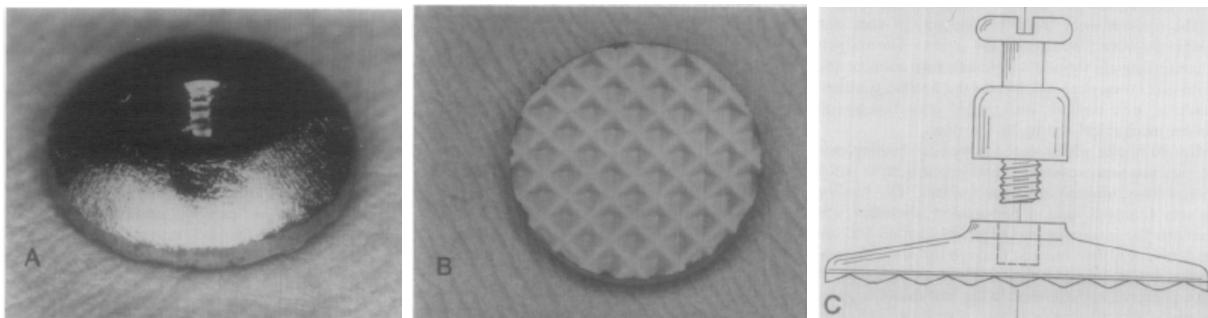


FIG. 13 Onplante de liga de titânio. (A) Superfície superior polida. (B) Superfície inferior texturizada. (c) Onplante com componente transgengival, em vista lateral (BLOCK; HOFFMAN, 1995, p.252).

A superfície do onplante que fica em contato com o osso é texturizada e coberta com hidroxiapatita, para que ocorra a osseointegração. A superfície oposta, em contato com os tecidos moles, é de liga de titânio polida, com um orifício no centro, para encaixe do componente transgengival. Após sua osseointegração, o onplante pode ser usado isoladamente como suporte para o movimento de dentes, ou ser conectado aos molares por meio de uma barra transpalatina (BLOCK; HOFFMAN, 1995).

Block e Hoffman (1995) comprovaram, em cães e macacos, a efetividade do uso dos onplantes no tratamento ortodôntico, tanto para movimentar dentes quanto para impedir o movimento dos dentes de ancoragem.

Em 2005, Hong et al. publicaram um relato de caso de uma paciente de 11 anos com maloclusão de Classe III e deficiência do terço médio da face. O tratamento proposto foi utilizar um onplante no palato para ancoragem da tração reversa da maxila com máscara facial. Clinicamente houve melhora significativa da face sem os efeitos colaterais indesejáveis típicos de quando se utilizam dentes como ancoragem para tração reversa, tais como mesialização e extrusão dos molares superiores.

Este sistema tem a vantagem de poder ser utilizado em pacientes em vários estágios de erupção dental, evitando contato com os dentes erupcionados e não-erupcionados, pois não precisa ser inserido dentro do osso. Outras vantagens são que os onplantes são de fácil inserção e remoção e podem resistir a forças cisalhantes de até 160 libras, que é a força necessária para sua remoção (BLOCK; HOFFMAN, 1995).

Uma desvantagem deste dispositivo é a necessidade de rebatimento de retalho durante os procedimentos de inserção, dificultando a técnica e causando desconforto ao paciente. Adicionalmente, existe a necessidade de um período de cicatrização (10 a 12 semanas) antes da aplicação de força, o que atrasa o início do tratamento ortodôntico. Além disso, pode haver leve perda de ancoragem se houver espaço

entre a barra e o onplante após a cimentação das bandas. Também pode ocorrer deiscência do tecido mole e leve inflamação do tecido gengival ao redor do onplante, devido ao acúmulo de placa (BLOCK; HOFFMAN, 1995).

Outra consideração importante é que os onplantes só podem ser usados como fonte de ancoragem direta na arcada superior, sendo a ancoragem inferior realizada de forma indireta por meio da utilização de elásticos intermaxilares.

### 2.3.2.2 IMPLANTE PALATINO

Apesar do sucesso do uso de implantes convencionais no osso alveolar como

ancoragem ortodôntica, esta abordagem não era suficiente para cobrir todas as necessidades da prática clínica ortodôntica. Pacientes puramente ortodônticos necessitavam de outras opções de ancoragem, pois possuíam a dentição completa, sem espaços disponíveis para a colocação de implantes no processo alveolar. Nestes casos os implantes convencionais precisavam ser colocados em outras regiões anatômicas, como a área retromolar da mandíbula e nas regiões para-mediana e sagital do palato na maxila (WEHRBEIN et al., 1996, CRISMANI et al., 2005). As diferenças na topografia óssea nestas regiões impuseram restrições à geometria dos implantes. A maioria dos pacientes tem pequena quantidade vertical de osso na região mediana do palato devido à proximidade com o assoalho da cavidade nasal. Sendo assim, implantes relativamente curtos devem ser usados nesta região. A necessidade de menores dimensões, especialmente em comprimento, era um fator importante para implantes puramente ortodônticos que, no entanto, deveriam resistir à aplicação de forças ortodônticas por longo período. Além do tamanho e da estabilidade, o conforto do paciente (durante a inserção, o tratamento ativo e a remoção) e a facilidade de manipulação eram fatores essenciais para o sucesso de novos dispositivos para ancoragem ortodôntica (WEHRBEIN et al., 1997; WEHRBEIN et al., 1996).

Wehrbein et al. (1997) estudaram em cães o efeito do carregamento ortodôntico na estabilidade de parafusos curtos de titânio (4 x 6 mm), inseridos no osso alveolar e no palato, após um curto período de cicatrização (8 semanas). Os implantes foram carregados com aproximadamente 200 gf por 26 semanas. O tecido mole peri-implante apresentou leve inflamação devido à baixa frequência de medidas de higienização. Medições clínicas e histológicas não revelaram mobilidade nem deslocamento dos implantes e mostraram que um contato estável entre osso e implante foi mantido durante o período de aplicação de força. Os resultados mostraram que parafusos curtos de titânio retêm sua estabilidade durante o carregamento ortodôntico prolongado, mesmo após um curto período de cicatrização, sendo adequados como elementos de ancoragem ortodôntica.

Wehrbein et al. publicaram (1996) um artigo apresentando o Orthosystem, um sistema de ancoragem utilizando um implante endósseo para ancoragem palatina. O sistema consistia de um implante de titânio comercialmente puro, com a parte endóssea em forma de parafuso, com tratamento de superfície, 3,3 mm de diâmetro,

e comprimento de 4 ou 6 mm. O implante possuía uma região transmucosa polida e um pilar para fixação de uma barra transpalatina (FIG. 14). O implante deveria ser inserido na região sagital do palato, na direção dos pré-molares. Os autores relataram um caso onde após 12 meses de tratamento os implantes estavam sem mobilidade ou deslocamento, o tecido mole vizinho apresentava condição favorável, não houve perda de ancoragem, mas houve leve inclinação mesial dos dentes de suporte (FIG. 15).

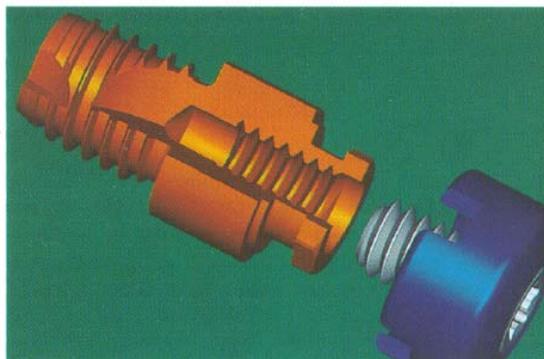


FIG. 14 Implante palatino do tipo Orthosystem (WEHRBEIN et al., 1996, p.411).



FIG. 15 Implante palatino em posição ancorando os segmentos maxilares posteriores direito e esquerdo durante o fechamento dos espaços de extração pelo movimento de retração dos dentes anteriores (WEHRBEIN et al., 1996, p.413).

O sistema Orthosystem apresenta as vantagens de poder ser usado em pacientes com dentição completa, da técnica de inserção ser simples, pois não há necessidade de abertura de retalho, e do sistema ser de fácil manipulação pelo ortodontista e pelo cirurgião (WEHRBEIN et al., 1996).

Como desvantagens do sistema existe a possibilidade de ocorrer perfuração do assoalho da cavidade nasal durante o preparo do local de inserção do parafuso, a mucosa peri-implantar pode apresentar leve inflamação e hiperplasia devido à

dificuldade de higienização, pode haver movimento mesial dos dentes de ancoragem devido à deflexão do fio ortodôntico utilizado na confecção da barra transpalatina, só pode ser usado na ancoragem direta da arcada superior, necessitando de elásticos intermaxilares para a ancoragem inferior, e ao final do tratamento o implante deve ser removido com o auxílio de uma trefina, deixando uma cavidade de 4,2 mm de diâmetro, que cicatriza por segunda intenção (WEHRBEIN et al., 1996).

Em 2005, Crismani et al. descrevem o sistema Straumann Orthosystem composto por dois tipos de implantes palatinos (FIG. 16). Os autores discutiram os casos onde o implante palatino é indicado (abertura ou fechamento de espaços na maxila, mesialização ou distalização de segmentos maxilares, estabilização de dentes durante o uso de elásticos intermaxilares, expansão maxilar uni ou bilateral), o plano de tratamento para estes casos, a técnica para colocação e remoção do implante, a mecânica ortodôntica utilizada durante o tratamento e as complicações desta técnica. Como benefícios da ancoragem ortodôntica usando implantes palatinos os autores ressaltaram a facilidade de uso, estabilidade confiável, ausência de dependência da cooperação do paciente e estética aumentada.

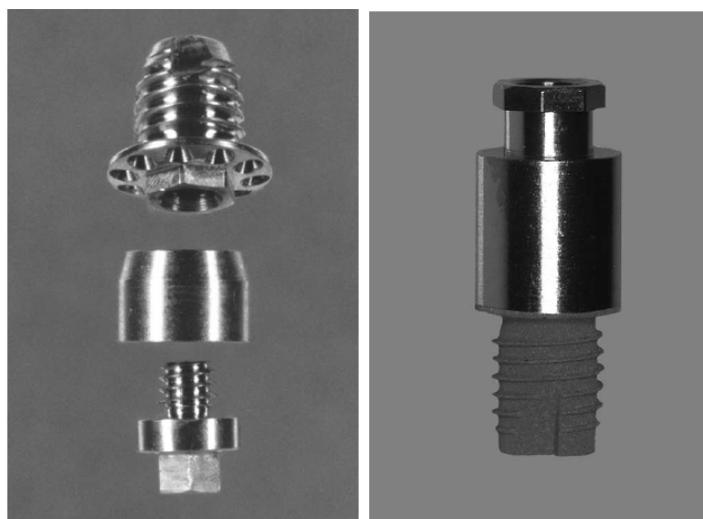


FIG. 16 Dois tipos de parafusos do sistema Straumann Orthosystem (CRISMANI et al., 2005, p.17).

À medida que esta nova técnica se desenvolvia, ficava evidente que vários fatores influenciavam a facilidade de uso e a efetividade clínica dos implantes. Em 2005, Cousley publicou um artigo onde examinou os fatores críticos em cada estágio do protocolo clínico e propôs uma abordagem padrão para implantes palatinos. Dentre os fatores mais importantes estavam a avaliação da quantidade de

ancoragem necessária para o paciente, da morfologia do palato e da quantidade e qualidade de osso disponível. Antes dos procedimentos de inserção é necessária cobertura antibiótica e bochechos com soluções antimicrobianas para evitar contaminação do implante. O calor deve ser evitado durante a perfuração do osso, utilizando baixa rotação e irrigação com solução salina. Orientações pós-operatórias verbais e escritas devem ser dadas ao paciente, especialmente quanto à higiene bucal. Os autores sugeriram que um período de 12 semanas fosse esperado antes do carregamento do implante, para que os implantes se osseointegrassem.

### 2.3.2.3 MINI-PLACAS

Placas e parafusos de titânio eram freqüentemente utilizados para fixação rígida de cirurgias ortognáticas e ortopédicas (LINDORF; STEINHÄUSER, 1978). Esta aplicação levantou a hipótese de que mini-placas de titânio também poderiam ser usadas como ancoragem rígida para o movimento dentário. Sendo assim, Umemori et al. (1999) desenvolveram um sistema de ancoragem ortodôntica que consiste de mini-placas e parafusos monocorticais de titânio inseridos temporariamente na maxila ou na mandíbula (FIG. 17). Os autores usaram o sistema para intruir molares em pacientes com maloclusão de mordida aberta anterior. As mini-placas foram inseridas na cortical vestibular próxima à região apical de primeiros e segundos molares. Os molares foram intruídos de 3 a 5 mm e a mordida aberta foi corrigida sem efeitos adversos (extrusão) nos outros dentes. O sistema foi considerado eficiente para a correção de mordida aberta.



FIG. 17 Desenho de uma mini-placa de titânio posicionada na região posterior da mandíbula para intrusão dos molares (UMEMORI et al., 1999, p.167).

Sugawara et al. (2004) usaram mini-placas para mover molares inferiores para distal em 15 pacientes adultos e observaram que o sistema é uma modalidade viável para mover molares inferiores para distal, corrigindo mordidas cruzadas anteriores, apinhamento ântero-inferior e assimetrias dentais, sem a necessidade de extrair pré-molares (FIG. 18).

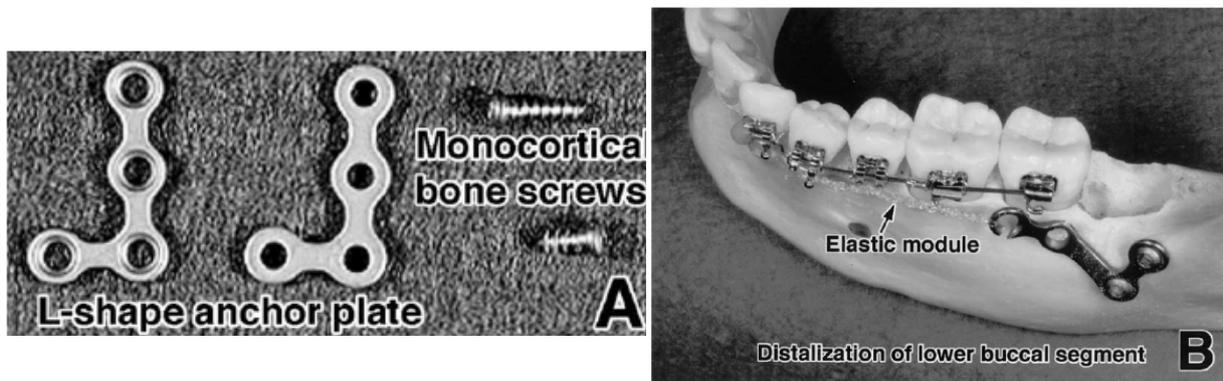


FIG. 18 (A) Mini-placas e parafusos utilizados para ancoragem ortodôntica. (B) Mini-placa posicionada na região posterior da mandíbula (SUGAWARA et al., 2004, p.132-133).

Yao et al. (2004) utilizaram mini-placas e mini-implantes para intruir molares superiores que haviam extruído devido à ausência dos dentes antagonistas. Os objetivos foram alcançados num curto período de tempo, ou seja, os molares intruíram e os implantes permaneceram imóveis. Os resultados mostraram que as respostas biológicas dos dentes e das estruturas ósseas vizinhas à intrusão foram normais e aceitáveis. Além disso, a saúde periodontal e a vitalidade dos dentes foram mantidas.

Choi et al. (2005) realizaram um estudo clínico para avaliar a estabilidade de mini-placas de titânio usadas como ancoragem no tratamento ortodôntico. Dezesete pacientes tiveram mini-placas inseridas na mandíbula e na maxila com o propósito de ancorar o movimento de molares para distal. O exame pós-tratamento mostrou que 5 mini-placas falharam antes do final do tratamento (7% de falha). Estas mini-placas se infeccionaram e apresentaram mobilidade, estando todas elas inseridas na mandíbula. Os autores ressaltaram que mais estudos são necessários para identificar fatores que diminuam a incidência de complicações quando mini-placas são usadas para ancoragem ortodôntica.

As mini-placas podem ser colocadas monocorticalmente na região piriforme, no

processo zigomático da maxila e em qualquer região de osso cortical da mandíbula. Como a mini-placa funciona como um onplante e os parafusos funcionam como mini-implantes, o sistema permite uma ancoragem rígida que resulta da osseointegração dos dois componentes do sistema. Além disso, como as mini-placas são colocadas fora da região de osso alveolar, abaixo dos ápices radiculares, o sistema não interfere com qualquer movimento dentário necessário (SUGAWARA et al., 2004).

Comparado com outros sistemas de ancoragem, as mini-placas possuem ainda a vantagem de não necessitarem nenhum preparo ortodôntico para obter um local de implantação e é possível realizar o movimento ortodôntico rapidamente após a implantação, porque a força ortodôntica pode ser aplicada imediatamente após a cirurgia de inserção das mini-placas. Entretanto, recomenda-se aguardar um período de 3 semanas para que ocorra a cicatrização dos tecidos moles (SUGAWARA; NISHIMURA, 2005).

Outras vantagens seriam mecânica facilitada, diminuição do tempo de tratamento, redução do desconforto para o paciente durante o tratamento e ausência de efeitos colaterais sérios.

Ainda segundo Sugawara e Nishimura (2005), a vantagem mais significativa do sistema de mini-placas é que ele permite o movimento tridimensional de molares com previsibilidade. Os tipos de movimento incluem distalização, intrusão, protração, extrusão e movimentos vestibulo-linguais. Porém, a indicação mais apropriada do sistema de mini-placas é para intrusão e distalização de molares superiores e inferiores. Sendo assim, ele oferece uma abordagem não cirúrgica para tratamento de maloclusões esqueléticas, assim como uma abordagem de tratamento sem extração para maloclusões caracterizadas por protrusão maxilar ou mandibular e apinhamento anterior.

As desvantagens deste sistema são (1) a necessidade de retalho mucoperiosteal para inserção e remoção das mini-placas (SUGAWARA; NISHIMURA, 2005; UMEMORI et al., 1999), que devem ser removidas ao final do tratamento ortodôntico, (2) infecções nas placas em 10% dos pacientes, por deficiência na escovação (SUGAWARA; NISHIMURA, 2005) e (3) custo elevado.

#### 2.3.2.4 MINI-IMPLANTES

Inicialmente, grande parte da literatura avaliou o desenvolvimento de implantes convencionais para uso permanente, que funcionavam sob forças pesadas e intermitentes. Porém, a força ótima para o movimento dentário é leve e contínua. Além disso, o implante para ancoragem ortodôntica é um dispositivo temporário. Sendo assim, a demanda sobre um implante para fins de ancoragem é consideravelmente menor do que a demanda sobre um implante convencional empregado na reposição dentária (GRAY et al., 1983).

Em 1983, Gray et al. inseriram, em coelhos, implantes de Vitallium com pequenas dimensões (1,6 x 7 mm), que suportaram com sucesso forças de até 180 gf (FIG. 19). O tamanho dos implantes em relação às forças aplicadas encorajaram o uso de implantes pequenos no controle de ancoragem. Os autores salientaram que reduzindo o tamanho dos implantes seria possível aumentar o número de possíveis locais de implantação.

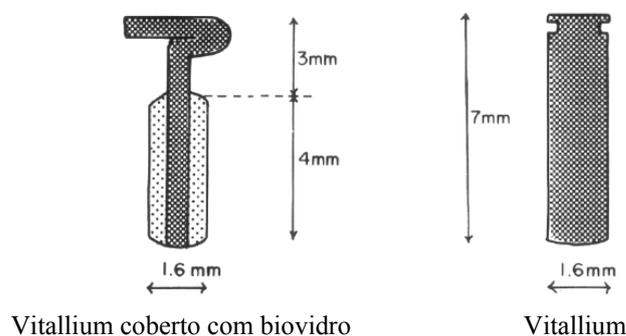


FIG. 19 Pequenos implantes de Vitallium usados em coelhos (GRAY et al., 1983, p.312).

Em 1997, Kanomi publicou um caso clínico no qual utilizou como ancoragem um miniparafuso de 1,2 mm de diâmetro e 6 mm de comprimento, normalmente utilizado para fixação de placas em cirurgias plásticas (FIG. 20). O autor conseguiu 6 mm de intrusão dos incisivos inferiores, sem reabsorção radicular ou patologia periodontal. O paciente não teve queixa de desconforto durante o tratamento. Depois da publicação de Kanomi (1997), muitos casos e experimentos utilizando mini-implantes foram divulgados na literatura e surgiram vários sistemas de mini-implantes exclusivos para o uso ortodôntico.

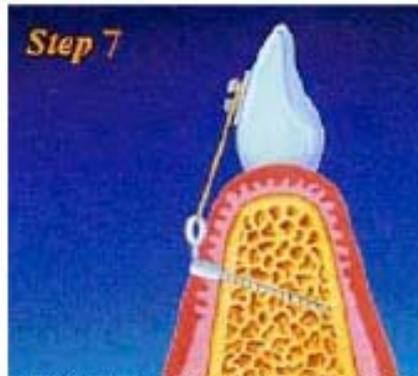


FIG. 20 Esquema mostrando um mini-implante inserido no processo alveolar e submetido ao carregamento ortodôntico (KANOMI, 1997, p.765).

Ohmae et al. (2001) estudaram o potencial de ancoragem de mini-implantes de titânio para a intrusão ortodôntica de dentes posteriores inferiores em cães (FIG. 21). Seis mini-implantes foram colocados ao redor dos terceiros pré-molares inferiores e uma força de intrusão de 150 gf foi aplicada após 6 semanas. Após 12 e 18 semanas os pré-molares intruíram em média 4,5 mm, com leve reabsorção radicular. Todos os mini-implantes permaneceram estáveis durante a movimentação ortodôntica sem qualquer mobilidade ou deslocamento. Todos os implantes foram facilmente removidos após o tratamento. Os resultados deste trabalho confirmam que mini-implantes são ferramentas efetivas para ancoragem da intrusão ortodôntica.

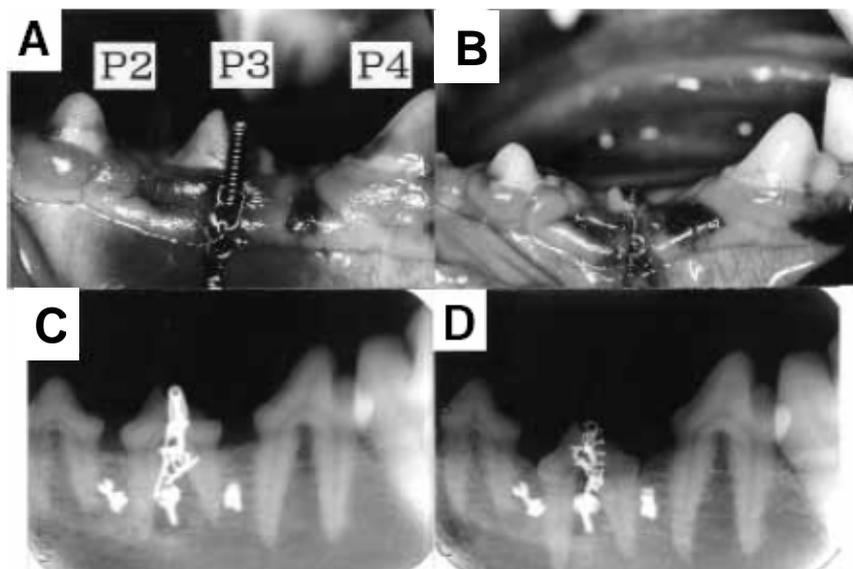


FIG. 21 (A) Situação clínica antes e (B) após a intrusão utilizando mini-implantes. (C) Radiografia antes e (D) após a intrusão (OHMAE et al., 2001, p.491).

Em 2003, Park et al. publicaram dois casos onde realizaram intrusão de molares superiores em pacientes que haviam perdido os dentes antagonistas, utilizando mini-implantes como meio de ancoragem. O movimento de intrusão foi conseguido sem extrusão dos dentes vizinhos, conseguindo espaço para reabilitação dos dentes inferiores.

Enacar et al. (2003) relataram o tratamento de uma paciente de 10 anos com relação de Classe III esquelética, hipoplasia maxilar e oligodontia severa. O tratamento necessário era o deslocamento anterior do complexo maxilar com máscara facial. Devido à falta de dentes disponíveis para ancoragem, uma opção seria realizar um tratamento orto-cirúrgico (cirurgia ortognática). Os autores optaram por inserir um mini-implante de titânio no processo pterigóideo e utilizá-lo como ancoragem para realizar o movimento ortopédico de tração anterior da maxila. Após 3 semanas da inserção, 800 gf foram aplicadas e foi conseguido um deslocamento anterior significativo do complexo nasomaxilar, corrigindo a maloclusão inicial. A paciente não relatou sinais de dor durante o tratamento e o mini-implante foi facilmente removido ao final de 7 meses de tracionamento.

Apesar da ancoragem com mini-implantes de titânio ter sua eficiência comprovada, em alguns casos os mini-implantes precisam ser removidos devido a sua mobilidade antes ou durante a aplicação de força ortodôntica. Por isso, em 2003, Miyawaki et al. decidiram avaliar a taxa de sucesso e procuraram os fatores associados com a estabilidade dos parafusos de titânio colocados no osso alveolar da região posterior. A taxa de sucesso após 1 ano de parafusos com 1 mm de diâmetro foi significativamente menor do que a dos parafusos com 1,5 ou 2,3 mm de diâmetro. A necessidade de cirurgia com retalho foi associada a desconforto para o paciente. Um plano mandibular alto (cortical fina) e a inflamação do tecido peri-implante após implantação foram fatores de risco para a mobilidade dos parafusos. No entanto, os autores não detectaram uma associação significativa entre a taxa de sucesso e as seguintes variáveis: comprimento do parafuso, tipo de cirurgia para colocação, carregamento imediato, local de implantação, idade, gênero, apinhamento dos dentes, relação ântero-posterior dos maxilares, periodontite controlada e sintomas de desordem têmporo-mandibular. Em resumo, os principais fatores de mobilidade de mini-implantes são: diâmetro de até 1 mm, inflamação do tecido peri-implantar e osso cortical fino na região da inserção.

Kuroda et al. (2004) trataram com sucesso um caso de mordida aberta anterior esquelética severa usando como ancoragem mini-implantes de titânio. Os mini-implantes foram colocados na maxila e na mandíbula e uma força de intrusão foi aplicada durante 13 meses para intruir os molares superiores e inferiores aproximadamente 3 mm. Uma boa oclusão foi alcançada e os mini-implantes foram considerados úteis para a resolução do caso, visto que esta maloclusão em adultos geralmente deve ser tratada pela reposição cirúrgica da maxila e da mandíbula.

Os mini-implantes colocados na maxila têm menos estabilidade do que aqueles colocados na mandíbula devido à estrutura porosa do osso maxilar. No entanto, a sutura palatina mediana é composta por osso cortical denso e foi considerado o melhor lugar para ancoragem na maxila por Lee et al. (2004). Estes autores relataram um caso onde colocaram 2 mini-implantes na sutura palatina mediana e 3 mini-implantes na vestibular de molares extruídos. Uma força de intrusão foi aplicada aos primeiros e segundos molares e o movimento de intrusão foi alcançada com um tempo reduzido de tratamento e com conforto para o paciente. Os mini-implantes permaneceram sem mobilidade durante o tratamento.

Mesmo após a utilização rotineira de mini-implantes como ancoragem no tratamento ortodôntico, não era claro se eles permaneciam absolutamente estáticos ou se moviam quando uma força era aplicada. Por isso, Liou et al. (2004) realizaram um estudo com 16 pacientes adultos com mini-parafusos para ancoragem maxilar (inseridos no processo zigomático da maxila) para retração anterior em massa. Molas fechadas de NiTi foram colocadas 2 semanas após inserção dos mini-implantes. A mobilidade de todos os mini-implantes foi zero no início e no final de 9 meses de tratamento. Entretanto, as cabeças dos parafusos se inclinaram para frente em média 0,4 mm. Os mini-implantes extruíram e se inclinaram para frente (1,0 a 1,5 mm) em 7 dos 16 pacientes. Sendo assim, os mini-implantes são uma ancoragem estável para o movimento ortodôntico, mas não se mantêm absolutamente estáticos durante todo o carregamento ortodôntico. Eles podem apresentar mobilidade de acordo com o carregamento ortodôntico em alguns pacientes. Para prevenir que os mini-implantes atinjam qualquer estrutura importante devido ao deslocamento é recomendado que eles sejam colocados em área não-dental que não tenha forames, nervos ou vasos sanguíneos, ou em áreas com dentes mantendo 2 mm de distância de segurança entre o mini-implante e a raiz

dental.

Park et al. (2004a) publicaram um caso onde usaram mini-implantes como ancoragem para o tratamento de uma mordida aberta anterior através da retração dos dentes anteriores e controle vertical dos dentes posteriores (FIG. 22). Os mini-implantes não apresentaram mobilidade durante o tratamento e foram facilmente removidos ao final deste. Ao final de 23 meses, uma boa oclusão e um perfil harmonioso foram obtidos. Os mini-implantes proporcionaram ancoragem suficiente para retrain os dentes anteriores e simultaneamente intruir os dentes posteriores, provendo ótima ancoragem para tratar mordidas abertas anteriores.



FIG. 22 (A) Situação inicial com presença de mordida aberta anterior. (B) Resultado final após intrusão dos dentes posteriores ancorados em mini-implantes (PARK et al., 2004a, p.629,635).

No mesmo ano, Park et al. (2004b) publicaram dois casos onde realizaram distalização dos dentes posteriores superiores e inferiores ancorados em mini-implantes para o tratamento de maloclusão de classe I com apinhamento anterior. Foi realizada a retração em massa de toda dentição, sem efeitos recíprocos comuns tais como extrusão de pré-molares e projeção de incisivos. O apinhamento dos dentes anteriores foi resolvido sem extrações dentárias e os mini-implantes permaneceram rígidos durante todo o tratamento.

Park e Kwon (2004) ilustraram 3 casos tratados com mini-implantes maxilares e/ou mandibulares para retração dos dentes ântero-superiores sem perda de ancoragem e controle vertical dos molares inferiores. Os dentes superiores foram retraídos entre 7 e 13 mm. Todos os espaços de extração foram fechados sem perda

de ancoragem. Além disso, os molares superiores mostraram movimento distal. Os mini-implantes mandibulares controlaram a posição vertical dos molares inferiores e tiveram papel importante na melhora do perfil. Os mini-implantes não mostraram mobilidade, permaneceram firmes durante o tratamento, foram facilmente removidos ao final deste, mostrando-se eficazes no tratamento de todos os casos.

A complicação clínica mais freqüente quando se utiliza mini-implantes é a irritação dos tecidos moles adjacentes, que podem gerar infecção e perda prematura dos parafusos. É clinicamente vantajoso que estes miniparafusos sejam colocados em mucosa aderida. Schnelle et al. (2004) pesquisaram, utilizando radiografias, os espaços inter-radulares mais coronais (cobertos por mucosa inserida) e com espaço entre as raízes suficientes (3 a 4 mm) para colocação de mini-implantes, em pacientes ortodônticos. Quantidade disponível de osso foi encontrada somente na mesial dos primeiros molares superiores e na mesial e distal dos primeiros molares inferiores. De uma forma geral, quantidade adequada de osso para inserção dos mini-implantes estava localizada abaixo da metade do comprimento da raiz, que é coberta por mucosa não-aderida. A incapacidade de colocar os miniparafusos em gengiva aderida pode necessitar modificações no formato dos mini-implantes para diminuir a irritação do tecido mole. Uma alternativa seria fazer o alinhamento ortodôntico prévio, corrigindo posições axiais dos dentes, aumentando assim as regiões disponíveis para colocação de mini-implantes em gengiva inserida.

Costa et al. (2005) investigaram os locais extra-alveolares ideais para colocação de mini-implantes, avaliando a espessura dos tecidos duros e moles da cavidade bucal de pacientes. Amplas quantidades de osso estão disponíveis para colocação de mini-implantes fora da região alveolar, minimizando os riscos de contato com raízes dentárias. O problema destas áreas é a falta de gengiva inserida. Os resultados indicaram que a espessura óssea permite que mini-implantes com até 12 mm de comprimento sejam colocados na sínfise mandibular. Mini-implantes com até 10 mm de comprimento podem ser colocados na região retromolar e na pré-maxila. Na fossa incisiva, fossa canina superior e na sutura palatina mediana, devem ser colocados mini-implantes de 4 a 6 mm. Ao colocar um mini-implante em mucosa alveolar móvel, os autores sugerem que um componente transmucoso seja colocado para atravessar a espessura do tecido mole.

Ainda em 2005, Herman e Cope apresentaram o mini-implante IMTEC Ortho

desenvolvido para obter ancoragem ortodôntica, com 1,8 mm de diâmetro e 6, 8, ou 10 mm de comprimento (FIG. 23). A diferença deste para os demais sistemas de mini-implantes existentes é que ele era fabricado com a liga Ti-6Al-4V, que é 2,5 vezes mais resistente que o titânio cp. As dimensões reduzidas permitem a colocação numa grande variedade de locais intra-orais, o que permite a adição de ancoragem estável para o tratamento de várias maloclusões diferentes. A colocação e a remoção do mini-implante IMTEC Ortho é tecnicamente simples e pode ser feita pelo ortodontista. A maioria das complicações com o dispositivo de ancoragem temporária está relacionada com a inflamação do tecido mole vizinho ao mini-implante.

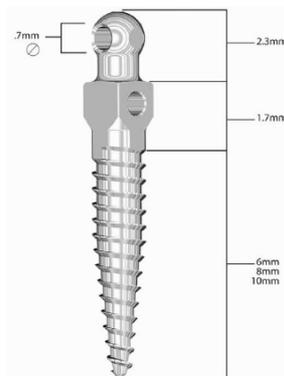


FIG. 23 Mini-implante IMTEC Ortho (HERMAN; COPE, 2005, p.33).

Os mini-implantes podem ser colocados numa grande variedade de regiões para servir de ancoragem ao movimento ortodôntico. Existem relatos de falhas de mini-implantes por alguns pesquisadores experientes e um dos fatores associados a estas falhas é a qualidade e quantidade de osso no local de inserção. Sendo assim, Huja et al. (2005) avaliaram em cães a força necessária para remover mini-implantes em função do local de inserção na maxila e na mandíbula. Os autores observaram diferenças significativas na força necessária para remover os mini-implantes dependendo da localização da maxila ou da mandíbula. Porém, esta força foi sempre suficiente para suportar o carregamento ortodôntico.

Mini-implantes autoperfurantes foram desenvolvidos para substituir os mini-implantes autorosqueáveis. Os autoperfurantes têm um formato mais afilado na ponta e são especialmente projetados para permitir sua inserção sem que seja necessária uma perfuração prévia, reduzindo o tempo cirúrgico, a morbidade e a invasividade. Mini-implantes autoperfurantes induzem grande contato osso-implante,

pois sua inserção produz menor aquecimento e dano ao osso. Kim et al. (2005) compararam, em cães, a estabilidade de mini-implantes autorosqueáveis e autoperfurantes submetidos ao carregamento imediato. Os primeiros foram inseridos no local que foi perfurado por uma broca piloto e os últimos foram inseridos sem perfuração. Uma força de 200 a 300 gf foi aplicada 1 semana depois da inserção. Os parafusos do grupo sem perfuração mostraram menor mobilidade, maior contato osso-metal e maior área de osso quando comparados com o grupo com perfuração, apesar de osseointegração ter sido encontrada nos dois grupos. Com uma técnica cirúrgica cuidadosa, mini-implantes autoperfurantes podem prover melhor estabilidade primária do que mini-implantes autorosqueáveis e podem ser efetivos como ancoragem ortodôntica.

Kuroda et al. (2005) usaram mini-implantes de titânio, posicionados na região retromolar, para mesializar os molares inferiores de um paciente com maloclusão de classe III e oligodontia. O tratamento obteve sucesso e os mini-implantes foram facilmente removidos ao final do tratamento.

Maino et al. (2005) descreveram um novo sistema de ancoragem ortodôntica (The Spider Screw) que consiste em mini-implantes autoperfurantes de titânio cp (FIG. 24). O sistema pode ser carregado imediatamente com forças entre 50 e 300 gf. A osseointegração completa não é esperada nem necessária com este sistema. Este sistema pode ser usado em casos de dentições mutiladas, pobre cooperação do paciente e extração com ancoragem máxima. Os mini-implantes estão disponíveis em diâmetros de 1,5 e 2 mm, comprimentos de 6 a 11 mm e perfil transmucoso baixo, regular ou alto, para melhor acomodar os tecidos moles. A cabeça do mini-implante possui canaletas retangulares internas e externas e uma canaleta vertical redonda.

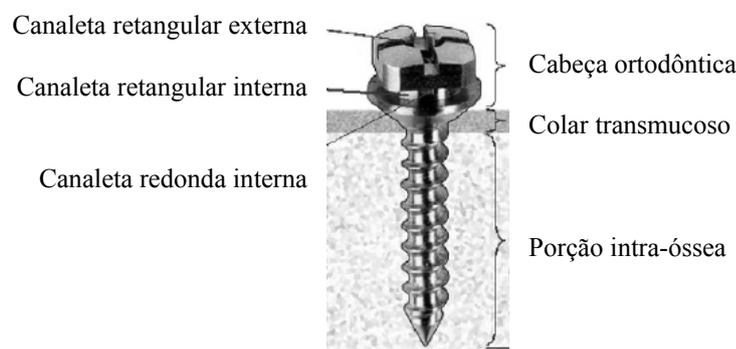


FIG. 24 Mini-implante Spider Screw (MAINO et al., 2005, p.40).

Melsen e Verna (2005) também apresentaram um sistema de mini-implantes para ancoragem ortodôntica (The Aarhus Anchorage System) (FIG. 25). Os autores procuraram modificar os formatos que eram indesejáveis e traziam problemas durante o uso clínico dos mini-implantes. Por exemplo, os mini-implantes tradicionais têm um furo redondo na cabeça, usado para posicionar fios, molas e elásticos que aplicarão a força aos dentes. Este formato era problemático porque vários implantes fraturavam durante a remoção devido à reduzida resistência à fratura da região do colar do mini-implante (região de concentração de tensões). Este formato foi substituído por um mini-implante com a cabeça em formato de bráquete. O novo sistema está disponível nos diâmetros de 1,5 e 2 mm. O comprimento do parafuso e do colar transmucoso varia de acordo com a espessura do osso e da mucosa. Os mini-implantes são autoperfurantes, não necessitando de perfuração prévia à inserção. A força inicial recomendada é de 50 gf, podendo ser aumentada à medida que a densidade óssea aumenta. Os autores recomendam manter forças moderadas durante os três primeiros meses.

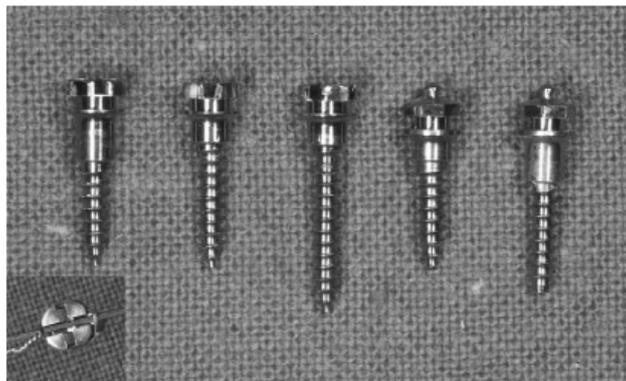


FIG. 25 Sistema de ancoragem Aarhus (MELSEN; VERNA, 2005, p.25).

Ohnishi et al. (2005) descreveram o tratamento ortodôntico de uma paciente com mordida profunda acentuada. Um mini-implante ortodôntico foi inserido como ancoragem para a intrusão do segmento incisal superior. A mordida profunda foi corrigida de + 7,2 mm para + 1,7 mm por intrusão dos incisivos superiores sem a necessidade de colaboração do paciente e sem efeitos colaterais nos demais dentes. O mini-implante permaneceu estável até o final do tratamento e não houve reabsorção radicular dos incisivos superiores intruídos.

Durante as últimas décadas aumentou o uso de tratamentos sem extração e

vários métodos de distalização de molares foram desenvolvidos. Os aparelhos tradicionais de distalização geram efeitos colaterais nos dentes de suporte. Park et al. (2005) quantificaram os efeitos do tratamento de distalização de molares superiores e inferiores usando mini-implantes como ancoragem. A taxa de sucesso dos mini-implantes foi de 90% (27 de 30 mini-implantes permaneceram estáveis) num período médio de aplicação de 12 meses. Houve distalização dos pré-molares e molares sem efeitos colaterais nos dentes anteriores. Os resultados encorajam o uso de mini-implantes como ancoragem para movimento distal de dentes em grupo.

## 2.4 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O USO DE MINI-IMPLANTES

Todo o conhecimento sobre mini-implantes extraído dos inúmeros trabalhos publicados desde 1997 (KANOMI et al., 1997) até 2005 (COSTA et al., 2005; HERMAN; COPE, 2005; HUJA et al., 2005; KIM et al., 2005; KURODA et al., 2005; PARK et al., 2005; MAINO et al., 2005; MELSEN; VERNA, 2005; OHNISHI et al., 2005) deram credibilidade ao uso de mini-implantes na ancoragem de movimentos ortodônticos e ortopédicos. Somados a estes trabalhos, três grandes revisões foram elaboradas por Favero et al. (2002), Huang et al. (2005) e Cope (2005), as quais foram de enorme valia para a consagração da técnica de ancoragem esquelética com mini-implantes.

O uso de mini-implantes permitiu alterações importantes no plano de tratamento ortodôntico, como, por exemplo, optar por tratamentos sem extrações de dentes, ou optar pela extração de dentes comprometidos quando a melhor opção biomecânica seria extrair primeiros pré-molares sadios. Outra mudança importante foi a possibilidade de evitar o tratamento orto-cirúrgico de algumas maloclusões esqueléticas devido à possibilidade de realizar grandes intrusões posteriores ou mover toda dentição distalmente (PARK et al., 2004a).

Atualmente, os mini-implantes são utilizados para vários propósitos na Ortodontia, incluindo fechamento de espaços, tratamento da mordida aberta, verticalização de dentes, intrusão de molares (PARK et al., 2003), dentre outros.

Algumas características de um dispositivo ideal para ancoragem esquelética em

Ortodontia incluem: simplicidade de uso, baixo custo, possibilidade de carregamento imediato, pequenas dimensões, suportar forças ortodônticas, ser imóvel, não requerer cooperação do paciente, ser biocompatível e prover resultados clínicos equivalentes ou superiores quando comparados com os sistemas tradicionais de ancoragem (COPE, 2005).

A diminuição nas dimensões dos implantes usados na ancoragem ortodôntica permitiu que os mini-implantes se adequassem aos sítios anatômicos, ao osso disponível e aos obstáculos presentes na cavidade bucal (FAVERO et al., 2002). Os mini-implantes tornaram-se largamente utilizados por serem de simples inserção e por possuírem poucas limitações quanto ao local para implantação (áreas edêntulas, área retromolar, palato, osso alveolar, espinha nasal anterior, sínfise mandibular, processo zigomático, entre raízes dentárias e próximo ao ápice radicular). Seu formato simples o torna confortável para o paciente, reduz seu custo (PARK et al., 2003; OHMAE et al., 2001) e facilita o controle da direção e da quantidade de força aplicada (PARK et al., 2003). O desconforto da implantação é reduzido por causa de seu tamanho (OHMAE et al., 2001; KANOMI, 1997). A força pode ser aplicada os mini-implantes quase que imediatamente (PARK et al., 2003).

O procedimento cirúrgico de inserção é simples e pode ser realizado pelo clínico geral ou pelo ortodontista (KANOMI, 1997). Pode ser necessário algum preparo ortodôntico (alinhamento e nivelamento) prévio à inserção dos mini-implantes. Os procedimentos de inserção dos mini-implantes se iniciam com a identificação do local de inserção. Quando o mini-implante for colocado em áreas não dentais (palato, área edêntula, região retromolar, ramo ascendente, sínfise mandibular) é necessário considerar qualquer elemento neurovascular que pode estar próximo. Quando a posição será inter-radicular, é necessário assegurar que o mini-implante não interferirá com as raízes dos dentes vizinhos (HERMAN; COPE, 2005).

Em seguida, realiza-se a anestesia do local de implantação. Após checar a forma e a localização das raízes em radiografias panorâmicas e periapicais, marca-se a posição do implante na gengiva com uma sonda periodontal. Checa-se a posição da junção mucogengival do lado vestibular e insere-se o mini-implante (sempre que possível na gengiva inserida). Deve-se usar mini-implantes de 2 mm ou mais para assegurar retenção e evitar fraturas. É aconselhável usar contra-ângulo e o método de autoperfuração para inserir o parafuso. Para facilitar a cicatrização

tecidual, deve-se aguardar 2 semanas para iniciar o carregamento dos mini-implantes. Após a inserção, verifica-se a posição entre o mini-implante e as raízes usando radiografias periapicais (PARK et al., 2003).

Todo esforço deve ser feito para evitar contato com estruturas anatômicas. Um posicionador pode ser fabricado com resina e fio ortodôntico e utilizado para determinar a posição de inserção do mini-implante no osso. Radiografias periapicais com cone longo são feitas para visualizar a relação do posicionador com estruturas anatômicas delicadas (MAINO et al., 2005).

Os mini-implantes devem ser inseridos com uma inclinação de 30° a 40° em relação ao longo eixo do dente e não perpendicular a superfície óssea, pois assim, a profundidade horizontal do mini-implante em relação à superfície óssea é diminuída em 3 mm, evitando contato com os ápices radiculares. Durante o procedimento de inserção, o profissional pode sentir um aumento na resistência se o mini-implante tocar a raiz dentária. Neste caso, deve-se mudar a angulação de inserção. A pequena área lesada será reparada por cimento (PARK et al., 2004a).

Quando o local de inserção é próximo às raízes dentárias, existe risco de causar danos ao ligamento periodontal ou às raízes dentárias. Porém, se a integridade do ligamento periodontal for quebrada durante a inserção do mini-implante, a cicatrização ocorre de forma rápida e sem seqüelas (HERMAN; COPE, 2005), pois a injúria radicular é reparada por cimento, com reconstituição do ligamento periodontal e ausência de anquilose dentária (ROBERTS et al., 1989). A higiene bucal é fácil de ser mantida, mas cuidado deve ser tomado para prevenir infecção pós-operatória por inflamação na mucosa ao redor do implante. Os mini-implantes podem ser facilmente removidos ao final do tratamento ortodôntico por torção no sentido inverso ao de inserção e a cicatrização óssea acontece de maneira rotineira sem a necessidade de anestesia ou sutura dos tecidos moles (HERMAN; COPE, 2005; ENACAR et al., 2003; PARK et al., 2003; KANOMI, 1997).

Complicações associadas aos mini-implantes incluem falha na osseointegração dos mini-implantes por inflamação do tecido circundante, dificuldade de aplicação de força quando o mini-implante fica coberto por tecido mole (inserido em mucosa móvel, abaixo do limite mucogengival), dano a raízes adjacentes, nervos e vasos sanguíneos durante a inserção, fratura dos mini-implantes durante os procedimentos de inserção ou remoção (PARK et al., 2003).

## 2.5 MATERIAIS UTILIZADOS NA FABRICAÇÃO DE MINI-IMPLANTES

Materiais diferentes são utilizados na fabricação dos vários tipos de implantes disponíveis comercialmente. Seja qual for o material, ele deve ser atóxico, biocompatível, ter propriedades mecânicas favoráveis e ser capaz de resistir à tensão, deformação e corrosão (HUANG et al., 2005; FAVERO et al., 2002). Além disso, sua efetividade deve ser comprovada em estudos laboratoriais e clínicos.

O implante necessita apresentar segurança biomédica e resistência mecânica. Biocompatibilidade, segundo Williams (1988), é a habilidade do material executar uma aplicação específica com uma resposta adequada do hospedeiro. Vários materiais possuem alta biocompatibilidade, dentre eles estão os materiais comumente utilizados na fabricação de implantes, os quais podem ser divididos em três grupos: os biotolerantes (aço inoxidável e ligas cromo-cobalto), os bioinertes (titânio e carbono) e os bioativos (hidroxiapatita e fosfato de cálcio) (HUANG et al., 2005; FAVERO et al., 2002).

Em termos de compatibilidade biomecânica, é necessário que as propriedades mecânicas e a resistência à corrosão não se degradem ao longo do uso prolongado. Em particular, alta resistência à corrosão, resultando em baixa ou nenhuma liberação de íons, é um requisito que os implantes metálicos devem apresentar.

Os metais e ligas mais utilizados na ortopedia médica para a reposição de articulações como joelho, quadril e ombro são os aços inoxidáveis, as ligas à base de cobalto (Co-Cr-Mo) e as ligas de titânio (MARIOLANI et al., 1993), cada material tendo suas próprias vantagens (OKAZAKI; GOTOH, 2005). Entre os três materiais, o titânio é o mais utilizado devido à sua excelente resistência à corrosão, que é maior do que a do aço inoxidável e das ligas Co-Cr-Mo (OKAZAKI; GOTOH, 2005), à sua biocompatibilidade e às suas propriedades mecânicas adequadas, como alta tenacidade (MABILLEAU et al., 2006).

Na Odontologia, as ligas metálicas com boa aceitação clínica são as de Co-Cr para próteses parciais removíveis, os aços inoxidáveis e as ligas de NiTi para aparelhos ortodônticos e as ligas de Ti para implantes dentários. Quando estes materiais são inseridos no corpo humano, eles são submetidos a esforços mecânicos num ambiente agressivo, com a presença de placa bacteriana e saliva na

cavidade bucal e de fluidos fisiológicos do organismo (RAMIRES; GUASTALDI, 2002).

Após os trabalhos de Branemark et al. (1964, 1969, 1977, 1983), foi comprovado que o titânio forma um íntimo contato com o osso (osseointegração) quando inserido neste tecido para aplicações dentárias ou ortopédicas. O titânio comercialmente puro (Ti cp) passou a ser o material mais usado na implantodontia (MABILLEAU et al., 2006; EGENI et al., 1996) devido à sua biocompatibilidade comprovada em tecidos humanos, alta resistência à corrosão nos fluidos corporais, alta resistência à tração e baixo módulo de elasticidade quando comparado a outros biomateriais metálicos (LATYSH et al., 2006; AL-MAYOUF et al., 2004; GIOKA et al., 2004; APARICIO et al., 2003; KUPHASUK et al., 2001; NIINOMI, 1998; BOYER et al., 1994). Além disso, não existem relatos de correlação do Ti cp com neoplasmas, reações alérgicas ou imunológicas.

Em 1998, Niinomi compilou as propriedades mecânicas do Ti e suas ligas e discutiu os efeitos do ambiente do corpo humano nas propriedades mecânicas. O autor observou que a liga Ti-6Al-4V era a liga de titânio mais utilizada como biomaterial, mas que novas ligas (Ti-6Al-7Nb e Ti-5Al-2,5Fe) são analisadas devido ao problema da toxicidade dos elementos da liga Ti-6Al-4V. Como estes materiais são usados principalmente para substituição do tecido ósseo, devem ter alta resistência à fratura, à tração e à fadiga. Os valores de algumas propriedades mecânicas do Ti e suas ligas estão listados na tabela 1.

TAB. 1 Propriedades mecânicas do titânio comercialmente puro e algumas ligas de titânio utilizadas para aplicações biomédicas (NIINOMI, 1988, p.233).

Liga	Limite de resistência à tração (MPa)	Limite de escoamento ( $\sigma_y$ )	Alongamento (%)	RA (%)	Módulo de elasticidade (GPa)	Tipo de liga
1. Ti cp grau 1	240	170	24	30	102.7	$\alpha$
2. Ti cp grau 2	345	275	20	30	102.7	$\alpha$
3. Ti cp grau 3	450	380	18	30	103.4	$\alpha$
4. Ti cp grau 4	550	485	15	25	104.1	$\alpha$
5. Ti-6Al-4V ELI	860-965	795-875	10-15	25-47	101-110	$\alpha + \beta$
6. Ti-6Al-4V	895-930	825-869	6-10	20-25	110-114	$\alpha + \beta$
7. Ti-6Al-7Nb	900-1050	880-950	8.1-15	25-45	114	$\alpha + \beta$
8. Ti-5Al-2,5Fe	1020	895	15	35	112	$\alpha + \beta$
9. Ti-5Al-1,5B	925-1080	820-930	15-17.0	36-45	110	$\alpha + \beta$

O limite de resistência à tração se apresenta na faixa de 500 e 1000 MPa. O alongamento das ligas biomédicas de titânio está distribuído entre 10 e 20%. O

módulo de elasticidade está entre 100 a 155 GPa. Ele é muito maior do que o módulo de elasticidade do osso, que varia de 17 a 28 GPa, porém, é muito menor do que o módulo de elasticidade de outros biomateriais metálicos. A resistência à fadiga varia de 265 a 816 MPa. Segundo o autor, as ligas de Ti têm alta resistência à corrosão porque o óxido de titânio formado na superfície age como um filme passivo e inibe que íons negativos invadam a matriz da liga (NIINOMI, 1998).

Existe extensa evidência de uma variedade de aplicações biomédicas para o titânio. Exemplos: bráquetes ortodônticos, componentes para artroplastia, placas e parafusos usados em cirurgia ortopédica e maxilofacial (GIOKA et al., 2004), próteses dentais e ortopédicas, marca-passos e válvulas cardíacas (AL-MAYOUF et al., 2004; HANAWA, 1999) (FIG. 26). O titânio também é largamente usado em cirurgias orais e maxilofaciais para formar outros dispositivos como membranas e distratores osteogênicos (ZAFFE et al., 2003).

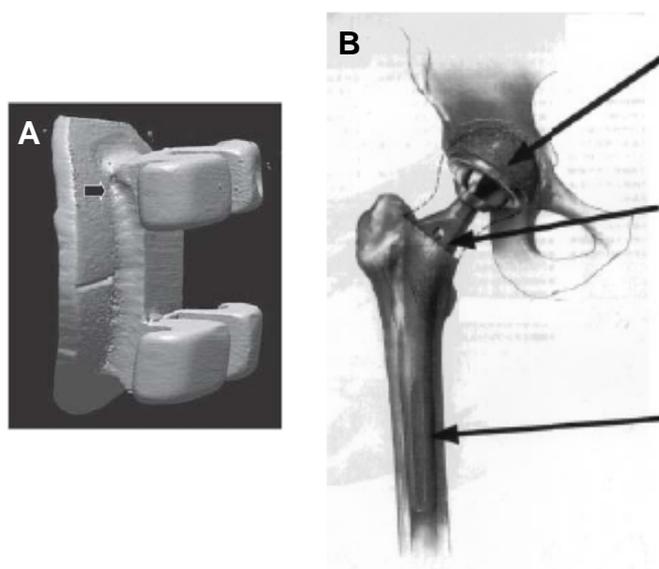


FIG. 26 Aplicações biomédicas para o titânio. (A) Bráquetes de titânio (GIOKA et al., 2004, p.696). (B) Prótese artificial de quadril (HANAWA, 1999, p.263).

Os primeiros trabalhos que testaram os implantes para ancoragem ortodôntica utilizaram a liga de Vitallium (Co-Cr-Mo) (CREEKMORE; EKLUND, 1983; GRAY et al., 1983; GAINSFORTH; HIGLEY, 1945). Pesquisadores aplicaram forças ortodônticas a uma grande variedade de tipos de implantes, tais como: carbono, biovidro coberto com alumina, Vitallium coberto com biovidro, Vitallium puro e Ti cp (TURLEY et al., 1988; ROBERTS et al., 1984; GRAY et al., 1983). Dos implantes

testados, os de Ti cp foram os que apresentaram os resultados mais encorajadores. Isso se deve às suas características particulares e às suas propriedades adequadas às necessidades dos implantes (baixa densidade e excelente resistência à tração e à fratura) que permitem aos implantes de Ti suportar tanto a força mastigatória quanto as tensões induzidas pelas forças ortodônticas (FAVERO et al., 2002; EGENI et al., 1996; SORENSON, 1995; BOYER et al., 1994).

A desvantagem do uso do Ti cp para fabricação de mini-implantes para ancoragem ortodôntica é que estes dispositivos têm dimensões reduzidas quando comparadas aos implantes convencionais e precisam suportar forças ortodônticas de alta magnitude. Estes fatores contribuem para a possibilidade de fratura de mini-implantes de Ti cp durante os procedimentos de inserção e/ou remoção. Para superar esta desvantagem, as propriedades mecânicas do Ti cp podem ser melhoradas pela adição de elementos de liga. A liga de escolha é a Ti-6Al-4V (ASTM F-136 e ISO 5832-3), composta por 6% de alumínio e 4% de vanádio (SEDARAT et al., 2001; GOTMAN, 1997; LEWIS; DAIGLE, 1993), que possui maior resistência à tração e à fratura do que o Ti cp (LATYSH et al., 2006; HUANG et al., 2005; HANAWA, 2004; NIINOMI, 1998; BOYER et al., 1994).

A liga Ti-6Al-4V é utilizada para a fabricação de implantes ortopédicos desde a década de 50. Sua resistência à corrosão é superior à de outros materiais utilizados com a mesma finalidade, como o aço inoxidável e ligas a base de cromo-cobalto (SHUKLA et al., 2005). Porém, Kuphasuk et al. (2001) e Okazaki e Gotoh (2005) estudaram a liberação de íons metálicos por vários biomateriais e observaram que a liberação de íons por ligas de Ti é maior do que a liberação pelo Ti cp (TAB. 2), enfatizando o papel dos elementos de adição na resistência à corrosão de ligas de titânio. Assim, quanto à corrosão, o titânio cp é um material mais estável. Porém, a liga Ti-6Al-4V possui maior resistência mecânica e por isso é utilizada na fabricação de implantes que devem suportar cargas (JOHANSSON et al., 1998), como os mini-implantes para ancoragem ortodôntica.

Os sistemas atuais de mini-implantes são fabricados com a liga Ti-6Al-4V (HERMAN; COPE, 2005). No entanto, isso pode resultar em corrosão do mini-implante (ZAFFE et al., 2003) devido à baixa resistência à corrosão da liga Ti-6Al-4V em fluidos corporais (TIAN et al., 2005).

TAB. 2 Taxa de corrosão do titânio cp e de algumas ligas de Ti (KUPHASUK et al., 2001, p.200).

Liga	Amostra	$I_{\text{corr}}$ ( $\mu\text{m}/\text{cm}^2$ )	Taxa de corrosão (MPY)	Média da taxa de corrosão (MPY)	Significância estatística
cp Ti	C <sub>32</sub>	0.039	0.013	0.012 ± 0.014	a
	C <sub>33</sub>	0.036	0.012		
	C <sub>34</sub>	0.033	0.011		
Ti-5Al-2.5Fe	F <sub>1</sub>	0.064	0.022	0.0200 ± 0.025	a
	F <sub>2</sub>	0.068	0.023		
	F <sub>3</sub>	0.044	0.015		
Ti-4.5Al-3V-2Mo-2Fe (SP-700)	S <sub>1</sub>	0.043	0.015	0.0297 ± 0.038	a,b
	S <sub>2</sub>	0.102	0.035		
	S <sub>3</sub>	0.113	0.039		
Ti-5Al-3Mo-4Zr (Ti-5/3/4)	T <sub>23</sub>	0.110	0.038	0.0357 ± 0.044	b
	T <sub>24</sub>	0.111	0.038		
	T <sub>34</sub>	0.090	0.031		
Ti-6Al-4V	V <sub>13</sub>	0.260	0.089	0.0683 ± 0.088	b
	V <sub>22</sub>	0.100	0.034		
	V <sub>23</sub>	0.240	0.082		
NiTi	N <sub>1</sub>	0.260	0.89	0.0707 ± 0.090	b
	N <sub>12</sub>	0.119	0.041		
	N <sub>3</sub>	0.240	0.082		

As propriedades de um material dependem da sua estrutura, a qual depende de fatores como: natureza dos elementos, presença e localização de impurezas, precipitados, morfologia, tamanho de grãos, tratamento térmico, distribuição de elementos, fases, etc. Portanto, para definir as propriedades de um material é necessário conhecer seu estado termomecânico e sua microestrutura. A metalografia é utilizada para tal fim, por ser uma técnica que permite identificar as fases presentes nos metais e as características microestruturais (MARINO et al., 2000). Marino et al. (2000) realizaram a análise metalográfica do Ti cp e da liga Ti-6Al-4V para avaliar suas condições microestruturais e compararam a estabilidade dos óxidos protetores crescidos eletroquimicamente sobre suas superfícies. O Ti cp possui estrutura cristalina hexagonal compacta (HC) à temperatura ambiente denominada fase  $\alpha$ . A liga Ti-6Al-4V é constituída microestruturalmente das fases denominadas fase  $\alpha$  (estrutura hexagonal compacta - HC) e  $\beta$  (estrutura cúbica de corpo centrado - CCC). A microestrutura da liga bifásica Ti-6Al-4V é equiaxial, com a presença de fases  $\alpha$  e  $\beta$ . O perfil voltamétrico obtido para o Ti cp indicou a presença de um óxido protetor estável na superfície do titânio, protegendo-o contra os processos corrosivos. A liga Ti-6Al-4V apresentou um processo de corrosão/dissolução do óxido. Os elementos de liga Al (estabilizador da fase  $\alpha$ ) e V (estabilizador da fase  $\beta$ ) são adicionados ao Ti para melhorar sua resistência mecânica, mas aumentam a velocidade de dissolução anódica do titânio no seu

estado passivo e são liberados preferencialmente no processo de dissolução. Assim, comparando-se a estabilidade do óxido crescido sobre o material monofásico (Ti) e o material bifásico (Ti-6Al-4V), os autores concluíram que os elementos de liga conferiram instabilidade ao óxido superficial da liga Ti-6Al-4V, tornando-a vulnerável à corrosão.

Em 2005, Shukla et al. compararam o comportamento da camada de óxido do titânio cp, da liga Ti-6Al-4V e da liga Ti-13,4Al-29Nb em função do tempo de imersão em solução fisiológica. Micrografias da superfície dos materiais testados também foram apresentadas (FIG. 27), nas quais a fase beta aparece escura e a fase alfa aparece clara. A microestrutura do titânio cp revelou grãos alfa alongados. A liga Ti-6Al-4V apresentou estrutura alfa-beta típica com grãos finos equiaxiais alfa distribuídos na matriz beta. Todas as ligas sofreram passivação espontânea. A resistência da camada de óxido aumentou com a duração de imersão para o titânio cp e para a liga Ti-13,4Al-29Nb. O titânio cp foi mais resistente à corrosão do que a liga Ti-13,4Al-29Nb, que foi mais resistente que a liga Ti-6Al-4V. As mudanças na camada de óxido se devem às mudanças em sua estrutura ou em sua condutividade elétrica e iônica. O óxido de vanádio formado na superfície da liga Ti-6Al-4V se dissolve e esta dissolução é aumentada na presença de íons cloro. A dissolução do óxido de vanádio resulta na geração e difusão de vacâncias na camada de óxido da liga Ti-6Al-4V. Assim, o elemento de liga vanádio não contribui para a melhoria da capacidade de proteção da camada de óxido de sua liga. Além disso, comparando o tamanho dos elementos de liga V e Nb, a presença do vanádio no óxido do titânio aumenta a concentração de defeitos, reduzindo a resistência à corrosão, enquanto o Nb substitui o Ti com êxito.

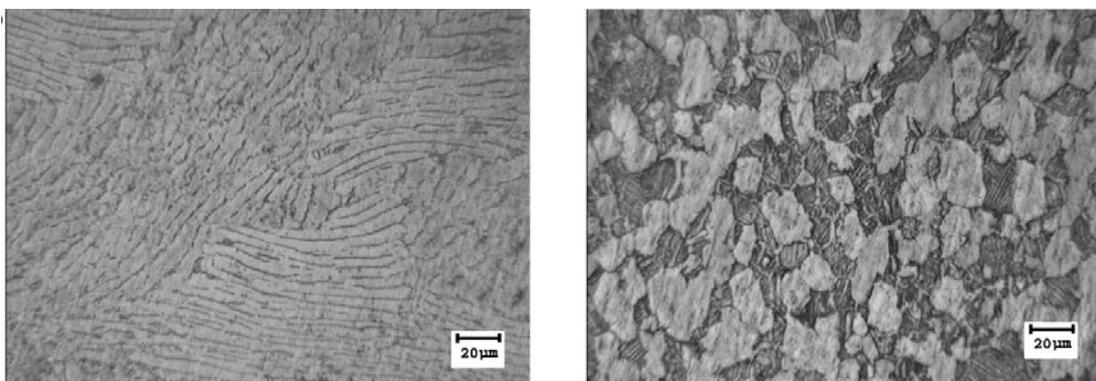


FIG. 27 Fotomicrografia da superfície do (A) Ti cp, (B) liga Ti-6Al-4V (SHUKLA et al., 2005, p.632).

## 2.6 CORROSÃO

Corrosão é a deterioração de um material por ação química ou eletroquímica do meio ambiente, associada ou não a esforços mecânicos. Esta deterioração representa alterações prejudiciais indesejáveis (desgaste, variações químicas ou modificações estruturais) que acontecem de forma espontânea e transformam constantemente os materiais metálicos. Estes, por sua vez, têm sua durabilidade e seu desempenho alterados, deixando de satisfazer os fins a que se destinam (GENTIL, 2007).

O processo de corrosão ocorre por meio de reações químicas heterogêneas ou reações eletroquímicas que acontecem geralmente na superfície de separação entre o metal e o meio corrosivo (GENTIL, 2007). Para os materiais metálicos, o processo de corrosão é normalmente um processo eletroquímico, ou seja, uma reação química em que existe transferência de elétrons de um componente químico para outro. Os átomos metálicos perdem ou cedem elétrons, no que é chamada reação de oxidação (CALLISTER, 2002). Considerando-se como oxidação-redução todas as reações químicas que consistem em ceder ou receber elétrons, pode-se considerar o processo de corrosão como uma reação de oxidação dos metais, isto é, o metal age como redutor, cedendo elétrons, que são recebidos pela substância oxidante existente no meio corrosivo (GENTIL, 2007).

Em alguns casos a corrosão não apresenta somente um lado negativo de deterioração ou destruição de materiais. Existem casos benéficos de corrosão de grande importância industrial. Por exemplo, os procedimentos de ataque químico fazem uso da reatividade química seletiva dos contornos de grãos ou de vários constituintes microestruturais. Ainda, a corrente desenvolvida em baterias de pilha seca é resultado de processos de corrosão (CALLISTER, 2002). Outro exemplo é a oxidação de aços inoxidáveis e do titânio, com formação das películas protetoras de óxido de cromo ( $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ) e óxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ ) (GENTIL, 2007).

Considerando sua morfologia, a corrosão pode ser classificada em: uniforme, em placas, alveolar, puntiforme ou por pite, intergranular, transgranular, filiforme, por esfoliação, grafitica, dezincificação, empolamento pelo hidrogênio e em torno de solda (FIG. 28) (GENTIL, 2007).



FIG. 28 Exemplos das diferentes formas de corrosão (GENTIL, 2007, p. 44).

A corrosão uniforme se processa em toda a extensão da superfície do metal, ocorrendo perda uniforme de espessura. A corrosão em placas se localiza em regiões da superfície metálica, formando placas com escavações. A corrosão alveolar é aquela que acontece na superfície metálica produzindo sulcos ou escavações com fundo arredondado e profundidade geralmente menor que seu diâmetro. A corrosão puntiforme ou por pite se processa em pontos ou pequenas áreas localizadas na superfície metálica produzindo pites (cavidades com o fundo em forma angulosa e profundidade geralmente maior que seu diâmetro). A corrosão intergranular ocorre entre os grãos da rede cristalina do material metálico, o qual perde suas propriedades mecânicas e pode fraturar quando solicitado por esforços mecânicos, tendo-se a corrosão sob tensão. A corrosão transgranular é observada nos grãos da rede cristalina do material metálico, o qual também perde suas propriedades mecânicas e pode fraturar com baixas tensões (GENTIL, 2007).

A corrosão filiforme se processa sob a forma de finos filamentos, que se propagam em diferentes direções e que não se cruzam. A corrosão por esfoliação acontece em diferentes camadas e os produtos de corrosão formados por entre a

estrutura de grãos alongados separam as camadas, ocasionado o inchamento do material metálico. A corrosão gráfitica ocorre no ferro fundido cinzento em temperatura ambiente, com o ferro metálico sendo convertido em produtos de corrosão, restando a grafite intacta. A dezincificação é a corrosão que se processa em ligas de cobre-zinco (latão) onde o zinco sofre corrosão preferencial, restando o cobre, de cor avermelhada. O empoamento pelo hidrogênio ocorre quando o hidrogênio atômico penetra no material metálico, difundindo-se em regiões de descontinuidade e se transformando em hidrogênio molecular ( $H_2$ ), exercendo pressão e originando a formação de bolhas. E por fim, a corrosão em torno de solda acontece em aços inoxidáveis não-estabilizados ou com teores de carbono maiores do que 0,03% (GENTIL, 2007).

Callister (2002) classificou a corrosão de acordo com a maneira pela qual ela se manifesta em: corrosão uniforme, galvânica, em frestas, por pites, intergranular, por lixívia seletiva, por erosão-corrosão e sob tensão. A corrosão uniforme é a forma de corrosão eletroquímica que ocorre com intensidade equivalente ao longo da totalidade de uma superfície exposta. A corrosão galvânica ocorre quando dois metais ou ligas que possuem composições diferentes são acoplados eletricamente, ao mesmo tempo em que são expostos a um eletrólito. O metal menos nobre, ou mais reativo, naquele ambiente específico irá sofrer corrosão. A corrosão em frestas ocorre como consequência de diferenças na concentração de íons ou de gases que estão dissolvidos na solução eletrolítica, e entre duas regiões da mesma peça metálica. Em frestas e recessos, ou sob depósitos de sujeira ou de produtos de corrosão, a solução se torna estagnada e existe uma exaustão localizada do oxigênio dissolvido, levando à corrosão. A corrosão por pites é a forma localizada de ataque por corrosão, onde pequenos pites ou buracos se formam no material. A corrosão intergranular acontece preferencialmente ao longo dos contornos de grãos para algumas ligas em ambientes específicos. Um exemplo é o que acontece com o aço inoxidável quando aquecido a temperaturas entre 500 e 800° C por longos períodos de tempo. Há a formação de precipitados de carboneto de cromo ( $Cr_{23}C_6$ ) ao longo dos contornos de grãos, deixando uma zona pobre em cromo adjacente ao contorno de grão, que fica altamente susceptível à corrosão. A lixívia seletiva é encontrada em ligas de solução sólida e ocorre quando um elemento ou constituinte é removido preferencialmente como consequência do processo de corrosão. A



Os problemas de corrosão são freqüentes e ocorrem nas mais variadas atividades, como, por exemplo, nas indústrias química, petrolífera, petroquímica, naval, de construção civil, automobilística, nos meios de transportes aéreos, ferroviário, marítimo, rodoviários, nos meios de comunicação, na Odontologia e na Medicina (GENTIL, 2007).

A Medicina, em suas diversas especialidades, utiliza materiais metálicos para diferentes fins: instrumental cirúrgico, implantes cirúrgicos para consolidação de fraturas ósseas ou recomposição de partes afetadas do corpo humano (articulações artificiais), dentre outros. Estes materiais, além de suas propriedades mecânicas e fisiológicas (tolerância pelo organismo humano e atoxicidade dos produtos de corrosão sobre os tecidos), devem ser resistentes à ação corrosiva do fluido fisiológico (solução com cerca de 1% de cloreto de sódio). Além disso, devido aos esforços mecânicos aplicados ou cíclicos (articulações), devem ser resistentes à ação da corrosão sob tensão fraturante ou de corrosão sob fadiga (GENTIL, 2007).

A Odontologia também utiliza diferentes materiais metálicos sob a forma de restaurações, próteses dentárias, implantes dentários, aparelhos ortodônticos, dentre outros. Uma das condições fundamentais é de que eles resistam à corrosão da saliva e de alimentos, que podem ser alcalinos ou ácidos. Uma forma muito comum de corrosão na boca é aquela originada pela formação de uma pilha galvânica entre incrustações de ouro e restaurações de amálgama (liga de prata-estanho-mercúrio), situação na qual ocorre corrosão da restauração de amálgama, com um potencial de aproximadamente 500 mV<sup>3</sup>. Alguns materiais odontológicos sofrem escurecimento devido à presença de derivados de enxofre em alimentos (ovos e cebola). Por fim, o material dos aparelhos ortodônticos devem resistir à ação conjunta do meio corrosivo e de solicitações mecânicas (GENTIL, 2007).

Alguns implantes cirúrgicos fabricados com ligas metálicas não são retirados do corpo humano por serem de presença obrigatória (válvulas, marca-passos, articulações, etc) ou para evitar uma segunda intervenção cirúrgica. Nestes casos, é fundamental que estes materiais apresentem alta resistência à corrosão. Dentre os materiais que satisfazem estas condições e que estão aprovados pela ASTM (American Society for Testing and Materials) encontram-se os materiais especificados pelas designações: F-55, F-138: aço inoxidável tipo AISI 316 (cromo, níquel, molibdênio, manganês e ferro); F-67, F-136: titânio; F-75: ligas de Vitallium

(cromo, molibdênio e cobalto). Acrescenta-se ainda a esta lista o tântalo e o zircônio. Embora já sejam usados materiais com boa resistência à ação corrosiva no corpo humano, o material ideal para resistir ao longo do tempo a todas as condições a que está sujeito um implante cirúrgico ainda não foi desenvolvido, por isso, em alguns casos se faz necessária a remoção dos implantes cirúrgicos (GENTIL, 2007).

Nem todos os metais oxidam para formar íons com o mesmo grau de facilidade. Desta forma, os materiais metálicos podem ser classificados de acordo com a sua tendência para experimentar uma reação de oxidação quando são acoplados a uma pilha de referência (eletrodo de hidrogênio padrão). É gerada assim a série de potenciais de eletrodo, pelo acoplamento de semipilhas padrões para vários metais ao eletrodo padrão de hidrogênio e em seguida classifica-se estes metais de acordo com a voltagem medida. Outra forma mais prática e realista de classificação é fornecida pela série galvânica (FIG. 30). Ela representa as reatividades relativas de uma série de metais e ligas comerciais quando imersos em água do mar. As ligas mais próximas ao topo da lista são catódicas e não reativas, enquanto que as que se encontram da parte de baixo são as mais anódicas (CALLISTER, 2002).

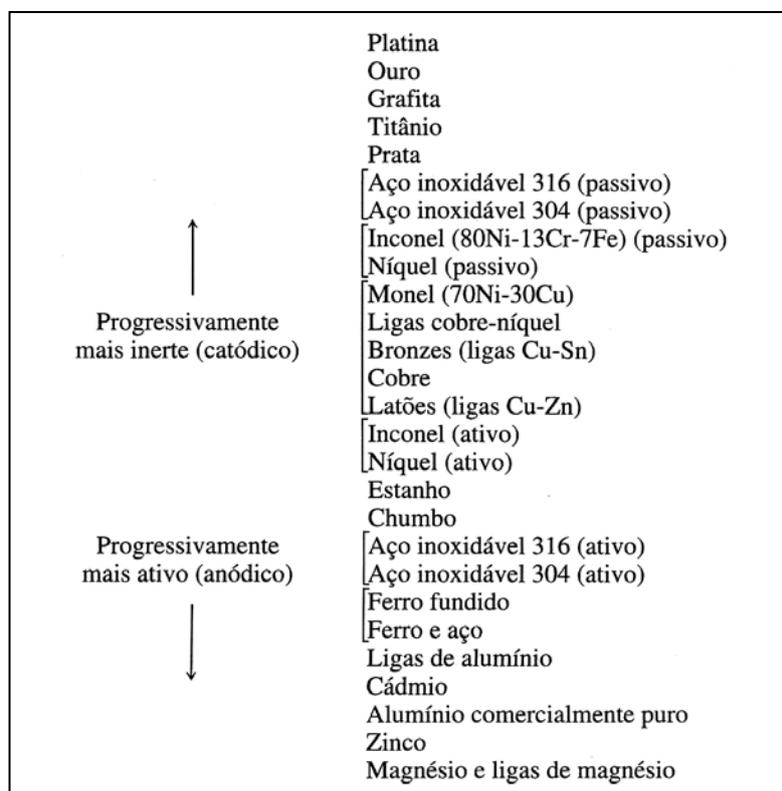


FIG. 30 Série galvânica (CALLISTER, 2002, p.393).

A maioria dos metais e ligas esta sujeita a oxidação ou corrosão em maior ou menor grau; isto é, eles são mais estáveis em um estado iônico do que na forma de metais. Em termos termodinâmicos, existe uma diminuição na energia livre ao se ir de um estado metálico para um estado oxidado. Conseqüentemente, em essência, todos os metais ocorrem na natureza na forma de compostos químicos, como por exemplo, óxidos, hidróxidos, carbonatos, silicatos, sulfetos e sulfatos. Duas exceções são os metais nobres ouro e platina. Para eles, na maioria dos ambientes a oxidação não é favorável, e, portanto, eles podem existir na natureza em seu estado metálico (CALLISTER, 2002).

Alguns metais e ligas normalmente ativos sob condições ambientais específicas, perdem sua reatividade química e se tornam extremamente inertes. Este fenômeno, conhecido por passividade, é exibido pelo cromo, ferro, níquel, titânio e muitas das ligas destes metais. Acredita-se que esse comportamento passivo resulte da formação de uma película de óxido muito fina e altamente aderente sobre a superfície do metal, que serve como uma barreira de proteção contra uma corrosão adicional (CALLISTER, 2002).

## 2.7 CORROSÃO DO TITÂNIO

O titânio comercialmente puro (Ti cp) consiste em 99,5% de titânio e 0,5% de outros elementos como Fe, C, O, N e H. Para determinar a biocompatibilidade de um material, é importante entender o fenômeno que acontece na interface entre o biomaterial e o sistema biológico no qual o material é implantado. Nesta interface, os constituintes do sistema biológico se encontram e interagem com os constituintes do biomaterial (HANAWA; OTA, 1991).

Quando a superfície de titânio entra em contato com o ar ou com um meio aquoso, ela reage com o oxigênio formando uma fina camada de óxido de titânio de aproximadamente 2 a 6 nm de espessura (MABILLEAU et al., 2006), pelo processo conhecido como passivação (CALLISTER, 2002). O óxido formado sobre o titânio cp consiste principalmente de  $TiO$ ,  $Ti_2O_3$  e  $TiO_2$ , sendo o  $TiO_2$  seu principal constituinte (OKAZAKI; GOTOH, 2005). A estrutura do óxido consiste de duas camadas, uma

interna densa e outra externa porosa (AL-MAYOUJ et al., 2004).

O contato entre o implante e o tecido receptor é feito pela camada de óxido na superfície do implante, a qual permite o processo de osseointegração (AL-MAYOUF et al., 2004), pelo crescimento de osso sob a superfície de óxido de titânio (HUANG et al., 2005). Sendo assim, a biocompatibilidade do titânio é em grande parte atribuída à formação da camada de óxido em sua superfície (ZAFFE et al., 2003).

A resistência à corrosão está relacionada com a resistência à dissolução do óxido de proteção que se forma na superfície do material. Quanto maior a resistência à degradação do óxido superficial, melhor será a resistência à corrosão do material. A quantidade de íons liberados depende da natureza da ligação entre o metal e o óxido, da estrutura do metal (vacâncias, elementos intersticiais, grau de ordenamento), dos elementos de liga e da composição e espessura do óxido (OKAZAKI; GOTOH, 2005).

A presença do óxido de titânio denso e estável, que se forma na superfície quando o metal é exposto ao ar ou a eletrólitos aquosos, provê a elevada passividade e resistência à corrosão do titânio. A estabilidade da barreira de óxido impede a ocorrência de oxidação adicional, oferecendo resistência à liberação de íons metálicos (SEDARAT et al., 2001).

Em um estudo de corrosão “in vitro”, o titânio cp exibiu a menor tendência à corrosão quando comparado com suas ligas (KUPHASUK et al., 2001). O filme de  $TiO_2$  formado naturalmente em meio oxidante é mais fino e mais forte do que o filme de  $Cr_2O_3$  formado na superfície do aço inoxidável. O titânio é um metal reativo, qualquer ruptura ou dano ao filme de óxido é reparado imediatamente na presença de ar ou de um meio oxidante, como o corpo humano. Em aplicações onde não existe oxigênio ou em meios redutores, como em fendas, o titânio não forma o óxido de proteção em sua superfície e não se torna resistente à corrosão (OKAZAKI; GOTOH, 2005). Vale ressaltar que o óxido de titânio reduz significativamente, mas não evita completamente, a liberação de íons pelo metal (ZAFFE et al., 2003).

A resistência à corrosão da liga Ti-6Al-4V também advém de sua habilidade de formar espontaneamente um óxido superficial de proteção (que provê uma barreira entre o ambiente e o substrato da liga) e de retê-lo sob uma grande variedade de condições (LIN; BUMGARDNER, 2004; BROWNE; GREGSON, 2000). A estrutura do óxido da liga Ti-6Al-4V é composta por uma camada externa porosa e uma

camada de proteção interna densa (AL-MAYOUJ et al., 2004). O óxido da liga Ti-6Al-4V tem espessura média de 2 a 7 nm (MILOSEV et al., 2000), consiste de uma variedade de óxidos (TiO, Ti<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e TiO<sub>2</sub>) (RAMIRES; GUASTALDI, 2002), mas é formado predominantemente por TiO<sub>2</sub>, contendo uma pequena quantidade de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, grupos hidroxílicos e água (HANAWA, 2004). Segundo Hanawa e Ota (1991), o V não é responsável pela formação do filme superficial da liga e geralmente não é detectado. Porém, Lin e Bumgardner (2004) estudaram o óxido superficial da liga Ti-6Al-4V e encontraram V na superfície, mas não observaram Al. Estas diferenças podem estar relacionadas aos diferentes métodos de passivação de superfície usados para a liga Ti-6Al-4V e às técnicas de análise utilizadas.

Apesar de o titânio e suas ligas estarem recobertos por uma fina camada de óxido protetor, a corrosão ocorre devido a uma alteração no óxido superficial com o ataque acontecendo preferencialmente em cristais de baixo empacotamento, revelando os contornos de grão (MABILLEAU et al., 2006). Durante o processo eletroquímico de corrosão, ocorre liberação de íons metálicos para o meio, que no caso de um material implantado é o corpo humano. Deste modo, a biocompatibilidade e a integridade mecânica dos implantes metálicos poderão ser afetadas (MARINO et al., 2000).

O processo de corrosão que acontece quando um metal é implantado no corpo humano é complexo e não envolve somente os parâmetros dos materiais, tais como propriedades do material, composição e tratamento da liga, mas também envolve parâmetros do hospedeiro, como presença de proteínas, variações de pH e de oxigênio, ambiente químico e biológico, função mastigatória e ação de forças mecânicas (BRUNE, 1986; SEDARAT et al., 2001). A influência individual de alguns destes fatores será discutida no presente trabalho.

### 2.7.1 COMPOSIÇÃO DA LIGA

Ramires e Guastaldi (2002) estudaram a composição química do óxido formado sobre a superfície da liga Ti-6Al-4V. Os autores observaram que o filme formado naturalmente sobre a superfície da liga não cobre completamente a superfície do

material. Assim, Ti, Al e V podem ser vistos nas áreas descobertas.

Além disso, a adição de elementos de liga ao Ti cp diminui a resistência à corrosão da liga formada porque os elementos de adição conferem instabilidade ao óxido superficial da liga Ti-6Al-4V, quando comparado ao óxido do titânio cp, tornando-o vulnerável à corrosão (MARINO et al., 2000; HANAWA; OTA, 1991).

### 2.7.2 PRESENÇA DE PROTEÍNAS

As proteínas afetam a resistência à corrosão de alguns metais, podendo inibir ou acelerar o fenômeno (KHAN et al., 1999). Elas funcionam de maneira distinta com diferentes metais porque seu papel no ambiente corrosivo é governado por vários fatores (composição química da superfície do metal; características de adsorção de proteínas; interação entre moléculas protéicas e íons da solução eletrolítica; e transporte de cargas positivas e negativas no ambiente) (POURBAIX, 1984).

Segundo Williams et al. (1988), existe um aumento na taxa de corrosão do aço inoxidável e do Ti cp na presença de proteínas, mas não há aumento na taxa de corrosão da liga Ti-6Al-4V. Por outro lado, Brune (1986) não observou efeito das proteínas na resistência à corrosão de placas de Ti cp com superfície usinadas, mas observou aumento da corrosão quando o Ti cp foi jateado. Como a proteção do titânio se deve à estável camada de óxido que se forma em sua superfície e impede a formação de complexos metal-proteína, é possível que o processo de jateamento altere a formação da camada de óxido e permita que alguns complexos protéicos se formem, afetando a taxa de corrosão do Ti cp jateado.

### 2.7.3 VARIAÇÕES DE PH

Khan et al. (1999) estudaram a capacidade de repassivação das ligas Ti-6Al-4V, Ti-6Al-7Nb e Ti-3Nb-13Zr em soluções biológicas, avaliando a influência do pH e da presença de proteínas. O aumento no pH teve efeito negativo na resistência à

corrosão da liga Ti-6Al-4V. A adição de proteínas reduziu a influência do pH na resistência à corrosão e interferiu no processo de repassivação das ligas de titânio.

Okazaki e Gotoh (2005) observaram que a quantidade de Ti liberada por materiais a base de titânio aumentou com a diminuição do pH ( $\text{pH} \leq 4$ ) e foi marcadamente atenuada em pH 4 ou maior. A quantidade de Al liberada diminuiu gradualmente com o aumento do pH. A pequena liberação de íons V tendeu a aumentar com o pH 4 ou menor. O que se observa por estes resultados é que em pH 4 ou menores as quantidades de Ti, Al e V liberadas aumentam marcadamente. No corpo humano, o pH na superfície da liga Ti-6Al-4V pode atingir valores iguais ou menores a 4 devido à complexa ação dos macrófagos durante o processo de reparação tecidual que se segue à implantação.

#### 2.7.4 AMBIENTE QUÍMICO E BIOLÓGICO

Na cavidade bucal o titânio pode entrar em contato com vários compostos químicos capazes de iniciar corrosão metálica, tais como íons flúor (presente em agentes profiláticos), peróxido de hidrogênio (produzido por bactérias e leucócitos durante o processo inflamatório), ácido láctico (produzidos pelas bactérias da placa dental) e ácido fórmico. No ambiente bucal, a presença de um gradiente de cloro também contribui para o aumento de degradação de metais (HUANG et al., 2001).

Schiff et al. (2002) estudaram a influência do flúor e do pH na resistência à corrosão do Ti e suas ligas. Os autores observaram que o comportamento de resistência à corrosão da liga Ti-6Al-4V foi semelhante ao comportamento do Ti cp. As resistências à corrosão do Ti cp e da liga Ti-6Al-4V foram negativamente influenciadas em soluções com flúor e em soluções ácidas com flúor. A taxa de corrosão destes dois materiais aumentou, indicando que houve redução na resistência à corrosão de acordo com a mudança do meio de ácido, para fluoretado e para ácido-fluoretado. Conclui-se que os íons flúor interagem com o titânio, causando quebra na camada de passivação do Ti e da liga, ocasionando corrosão por pite. Baseado nos resultados, os autores recomendaram que pacientes portadores de implantes de titânio evitem o uso de géis fluoretados.

Os fluoretos são prejudiciais para o titânio porque causam corrosão devido à destruição de sua passividade com perda de propriedades mecânicas. Os íons flúor interferem na formação do óxido de titânio, causando mudanças em sua estrutura, com aumento de sua espessura e de sua porosidade, levando à diminuição na resistência à corrosão e ao aumento em sua capacitância. Descolorações e alterações superficiais significantes de amostras de Ti e Ti-6Al-4V expostas a soluções para bochecho e pastas de dente contendo flúor foram observadas por Al-Mayouf et al. (2004). Estes autores também sugeriram que próteses e restaurações de Ti não devem entrar em contato com preparações dentárias com alto conteúdo de flúor como géis fluoretados, ácidos profiláticos, soluções para bochecho e pastas de dente contendo fluoretos.

O papel desempenhado pelo flúor é dependente de sua concentração e do pH da solução. Em 2005, Schmidt e Azambuja também avaliaram o efeito da concentração dos íons fluoreto e do pH no comportamento eletroquímico do Ti cp e da liga Ti-6Al-4V e observaram que a liga Ti-6Al-4V sofre processo de corrosão em  $\text{pH} \leq 5$  e concentrações de fluoreto maiores do que 0,01 mol/l.

O ambiente biológico também é altamente agressivo para implantes metálicos. Mabileau et al. (2006) investigaram “in vitro” a resistência à corrosão de discos de titânio expostos a soluções de saliva artificial contendo  $\text{F}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  e/ou ácido láctico, e expostos a culturas de macrófagos e bactérias. A rugosidade superficial aumentou em todos os grupos, concluindo-se que os espécimes químicos provocaram marcado ataque à superfície, levando à corrosão do titânio. Os autores sugeriram que pacientes com dispositivos intrabucais de titânio mantenham boa higiene bucal e evitem o uso de pasta de dente fluoretada.

Lin e Bumgardner (2004) estudaram as mudanças geradas no óxido da liga Ti-6Al-4V pela colonização da superfície por macrófagos, pois acreditavam que o óxido poderia ser modificado após interagir com células e tecidos. As amostras polidas exibiram o óxido superficial  $\text{TiO}_2$  típico. Após as amostras serem expostas a um meio de cultura de células, apenas picos de C, O e N provenientes de proteínas absorvidas foram observados. As proteínas do meio de cultura se depositaram sobre a amostra cobrindo a superfície da liga e mascarando o óxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ ). Os níveis de  $\text{TiO}_2$  se recuperaram após as amostras serem expostas a macrófagos. A liberação de oxigênio pelos macrófagos aumentou o óxido superficial da liga. Estes

dados suportam a idéia que macrófagos e seus produtos afetam o óxido superficial de Ti-6Al-4V. As mudanças nos óxidos de superfície são importantes, pois afetam as interações entre a liga e os tecidos. Independente do mecanismo, o aumento no óxido do metal resultou em uma superfície termodinamicamente mais estável e reduziu a corrosão e a liberação de íons metálicos pela liga.

### 2.7.5 FORÇAS MECÂNICAS

Quando um mini-implante ortodôntico é inserido na cavidade bucal além de estar sujeito à complexidade da corrosão do meio biológico, ele ainda pode apresentar corrosão uniforme, galvânica, em fenda, por pite, por abrasão e sob tensão.

A corrosão galvânica pode acontecer devido à interação do material do mini-implante com os diferentes materiais que constituem o aparelho ortodôntico (aço inoxidável, titânio cp, liga NiTi, liga titânio-molibdênio) (MENEZES, 2004). Como o titânio tem um potencial maior, é possível que o outro metal em contato com o titânio sofra corrosão (ROBERTS et al., 1984).

A corrosão em fenda e a corrosão por abrasão também podem ocorrer na interface entre a cabeça do implante e o dispositivo metálico que irá transmitir o carregamento aos dentes (molas, amarrilhos metálicos). A corrosão por pite é uma forma severa de ataque de corrosão localizado que resulta na liberação de quantidades significantes de íons metálicos (AZEVEDO, 2003).

A força utilizada para movimentar os dentes gera uma reação de mesma intensidade no mini-implante, propiciando a corrosão sob tensão. Por fim, grande parte dos mini-implantes não fica exposta ao meio intra-bucal, e sim, ao meio intra-ósseo. Nesta região a corrosão por tensão que ocorre durante ciclos de carregamento ortodôntico pode ter grande influência no comportamento da corrosão (BRUNE, 1986). A grande diferença existente entre os módulos de elasticidade dos tecidos vivos e do material empregado na confecção do implante faz com que o último apresente uma resposta à tensão diferente da apresentada pelos tecidos. Assim, as duas estruturas tenderão a se deformar de maneira diferente e haverá movimento relativo entre elas (MARIOLANI et al., 1993).

## 2.8 CORROSÃO DE BIOMATERIAIS METÁLICOS

Nenhum metal é completamente inerte “in vivo”. O titânio e suas ligas, utilizados rotineiramente para aplicações ortopédicas, dentais e outras, já foram considerados inertes. No entanto, sempre ocorrem interações entre o titânio e suas ligas com o organismo. Uma destas interações é a liberação de íons metálicos por processos eletroquímicos. Uma vez liberados, os íons metálicos podem se acumular local ou sistemicamente. Apesar destas interações serem mínimas, tendências clínicas atuais como maior expectativa de vida, uso de implantes em pacientes cada vez mais jovens e o uso de implantes com cobertura porosa aumentam o tempo e/ou a área de contato para interações, aumentando desta forma o potencial para efeitos colaterais (LUNDEEN et al., 1998; BIANCO et al., 1996b).

Implantes dos mais variados tipos (desfibriladores cardíacos, válvulas cardíacas, marca-passos, dispositivos óticos, implantes dentários, mini-implantes ortodônticos, bombas de insulina, “stents” vasculares, placas e parafusos para fixação de fraturas, articulações artificiais) são utilizados rotineiramente na Odontologia e na Medicina, nas áreas de Cardiologia, Cirurgia Cardiovascular, Otorrinolaringologia e Ortopedia (LUNDEEN et al., 1998).

Após a introdução de um implante metálico em um tecido vivo, uma seqüência de eventos histoquímicos e celulares é iniciada (MARIOLANI et al., 1993). Os implantes interagem com o corpo humano de três maneiras: química, elétrica e mecanicamente. Cada um desses modos afeta a resposta tecidual local (BLACK, 1984). A interação do metal implantado com os tecidos envolve reações de redução (troca de elétrons), hidrólise (troca de prótons) e a formação de compostos entre moléculas orgânicas e íons metálicos, na interface osso-metal (SEDARAT et al., 2001).

Os elementos metálicos que constituem o implante podem ser liberados da superfície do implante para os tecidos (OKAZAKI et al., 2004; SEDARAT et al., 2001; BIANCO et al., 1996b). A liberação dos elementos metálicos ocorre por processos de corrosão, desgaste, dissolução, fadiga, difusão de íons metálicos pela camada de óxido, atrito na superfície do implante, processo biológico de fagocitose e ligação direta do elemento metálico a compostos organometálicos presentes nos tecidos

(OKAZAKI et al., 2004; EGENI et al., 1996; BERNSTEIN et al., 1992; BRUNE, 1986; BLACK 1984; WOODMAN et al., 1984b).

Os produtos de corrosão liberados por biomateriais podem ser eliminados ou absorvidos pelo corpo humano (BRUNE, 1986) e têm o potencial de gerar efeitos adversos locais e sistêmicos, devido ao estímulo de uma resposta biológica no organismo (LUNDEEN et al., 1998). Alguns produtos se ligam ao tecido local, mas outros ficam livres para circular, como é visto pelo gradiente de difusão em tecidos adjacentes ao implante e pela presença na circulação sanguínea, em tecidos distantes e em produtos de excreção (BOBBS; MINSKI, 1980). Os efeitos sistêmicos são mediados primariamente por fenômenos de transporte em massa e transporte químico (BLACK, 1984). O transporte em massa de pequenas partículas é uma rota importante de distribuição. Essas partículas podem se mover passivamente, através dos tecidos e/ou do sistema circulatório, ou podem ser transportadas por macrófagos.

Várias pesquisas mostram que os elementos metálicos liberados pelo processo de corrosão são detectados nos tecidos vizinhos aos implantes (MEYER et al., 2006; BUSO et al., 2005; CHASSOT et al., 2004; OKAZAKI et al., 2004; WENNERBERG et al., 2004; MARTINI et al., 2003; ZAFFE et al. 2003; PASSI et al. 2002; EKTESSABI et al., 1996; TSUBOI et al., 1996; LODDING et al., 1990; KELLER et al., 1985; ROBERTS et al., 1984; WOODMAN et al., 1984a). Porém, estes elementos podem não permanecer somente nas proximidades do metal implantado, sendo detectados na saliva, linfonodos, baço, fígado, rins, pulmões, cérebro, coração, pele, cabelos, unha, sangue e urina (GARHAMMER et al., 2004; HEINEMANN et al., 2003; FRISKEN et al., 2002; AZAY et al., 2001; SEDARAT et al., 2001; FINET et al., 2000; URBAN et al., 2000; JACOBS et al., 1998; BIANCO et al., 1996a; EGENI et al., 1996; WEINGART et al., 1994; SCHLIEPHAKE et al., 1993; JACOBS et al., 1991; LUGOWSKI et al., 1991; BRUNE, 1986; KELLER et al., 1985; WOODMAN et al., 1984b). Vasos linfáticos e sanguíneos, células e fluidos celulares podem carrear partículas metálicas para tecidos distantes (SEDARAT et al., 2001). O transporte hematógeno pode explicar o acúmulo de metais em órgãos parenquimais como os rins e os pulmões.

Devido a limitações de ordem prática e ética, estudos clínicos de distribuição sistêmica em tecidos distantes ao implante são extremamente raros. Como a coleta

de sangue e urina são métodos relativamente não-invasivos, o transporte do titânio no sangue e a excreção do titânio na urina têm sido determinados para prover alguma relação com o acúmulo sistêmico (BIANCO et al., 1996a).

Fragmentos ou produtos de degradação podem induzir reação de corpo-estranho e processos patológicos (ELIADES et al., 2004), levar à falha clínica de implantes, osteólise, reações alérgicas cutâneas e acúmulo em áreas remotas (OKAZAKI et al., 2004). O acúmulo seletivo em alguns órgãos ou a difusão dos elementos metálicos pelo organismo pode causar reações desfavoráveis, variando de uma leve descoloração tecidual a uma severa osteólise asséptica ou necrose estéril (URBAN et al., 2004; SCHLIEPHAKE et al., 1993; LUGOWSKI et al., 1991). Desta forma, pode-se observar que a resistência à corrosão tem um papel importante no processo de biocompatibilidade e na segurança do paciente em longo prazo (SEDARAT et al., 2001).

O conhecimento do estado químico, da cinética e da quantidade de elementos metálicos liberados por biomateriais é importante para a avaliação dos possíveis efeitos locais e sistêmicos aos indivíduos (BRUNE, 1986). Para exercer influência sobre as células, o metal ou a liga metálica deve liberar íons. A ionização ocorre geralmente pela ação corrosiva do fluido extracelular, embora ela também possa ocorrer mesmo na ausência de corrosão. O efeito desses íons sobre as células é função da sua taxa de liberação e citotoxicidade (MARIOLANI et al., 1993).

O estudo da interação de materiais com sistemas biológicos (desempenho biológico de um material) é composto por duas partes: (1) a resposta do material, com os efeitos no material e a sua degradação; e (2) a resposta do hospedeiro, que envolve o conceito de biocompatibilidade, com avaliação da resposta do tecido ao redor do implante e dos efeitos sistêmicos (BLACK, 2006; BLACK, 1984).

Testes laboratoriais são utilizados para analisar a liberação de íons metálicos em soluções fisiológicas e os efeitos adversos destes íons em culturas de tecidos. Quando o objetivo é avaliar a liberação de íons, os testes “in vitro” são feitos pela imersão do metal em soluções que simulam os fluidos extracelulares, por um período de tempo pré-determinado (SEDARAT et al., 2001). A solução é então analisada por métodos analíticos altamente confiáveis para a detecção dos elementos metálicos. Outra forma de avaliar a corrosão “in vitro” é medindo a corrente. A carga elétrica é uma medida da quantidade total de metal que está oxidando (SOUSA; BARBOSA,

1996). Um aumento na corrente significa que mais íons estão sendo liberados do metal para o eletrólito (WOODMAN et al., 1984b).

Estudos em animais sobre a resposta do hospedeiro envolvem a preparação de espécimes, a implantação cirúrgica em animais de laboratório e a remoção em períodos de tempo determinados, com análise dos tecidos vizinhos e/ou distantes. A avaliação focada na resposta do tecido local pode levar a conclusões errôneas, pois o corpo humano é formado por uma vasta quantidade de células e tecidos, com sistemas fisiológicos que interagem entre si. Uma visão mais ampla revela uma variedade de efeitos sistêmicos possíveis (BLACK, 1984).

Muitas pesquisas “in vitro”, em animais e em humanos foram conduzidas na tentativa de estabelecer as ligas ou metais com maior resistência à corrosão “in vivo”, entender o processo de corrosão no ambiente biológico e identificar os efeitos colaterais destes íons metálicos no organismo.

## 2.8.1 ESTUDOS NA MEDICINA

Metais são liberados por próteses ortopédicas para os tecidos vizinhos por vários mecanismos, incluindo corrosão, atrito e processos eletroquímicos acelerados mecanicamente, como por exemplo: corrosão por tensão, corrosão por fadiga e corrosão por atrito. Esta liberação de íons está associada com a falha clínica de implantes, osteólise, reações alérgicas cutâneas e acúmulo em locais distantes. O aumento na incidência de alergias e o uso destes implantes por tempo prolongado mostraram a necessidade de desenvolver novos materiais que liberam menor quantidade de íons metálicos (OKAZAKI; GOTOH, 2005).

### 2.8.1.1 TESTES “IN VITRO”

Durante a investigação da resposta biológica a um material implantado é importante avaliar a toxicidade e a indução de reações adversas como inflamação

crônica com formação de granulomas ou mudanças neoplásicas. Investigando o padrão de enzimas liberadas “in vitro” por células expostas a um material, é possível prever o tipo de reação que ele irá causar sob condições de uso clínico. RAE (1986) investigou a resposta biológica a materiais utilizados em próteses ortopédicas (Ti cp e liga Ti-6Al-4V) expondo culturas de fibroblastos e macrófagos aos materiais particulados. O exame por microscopia mostrou que as células apresentaram mudanças morfológicas, o que seria indicativo de toxicidade. Algum dano celular ocorreu, pois foram detectadas enzimas específicas. Além disso, marcadores enzimáticos lisossomais foram liberados pelos macrófagos, indicando que os materiais têm leve potencial inflamatório.

A ligação interfacial entre implante e osso pode ser melhorada pela criação de uma cobertura superficial porosa ou rugosa no implante para aumentar a área disponível para deposição de osso. Uma consequência natural destas técnicas de modificação de superfície é um aumento na liberação de íons metálicos, que é um processo dominado pela superfície. Outra complicação seria o aumento de partículas geradas por micromovimentos, que também irão resultar em aumento nas taxas de liberação iônica (BROWNE; GREGSON, 2000).

O efeito da rugosidade superficial na liberação de íons metálicos foi investigado por Browne e Gregson (2000). Os autores mediram, por espectroscopia de absorção atômica, a quantidade de Al liberada por próteses de quadril de Ti-6Al-4V com superfícies jateadas e polidas. As superfícies mais rugosas mostraram maior liberação de íons metálicos do que superfícies polidas, porque uma maior área superficial estava disponível para liberação de íons metálicos por dissolução do óxido ou corrosão. Em ambas as superfícies, o tratamento de envelhecimento foi mais efetivo na redução da liberação de íons metálicos do que o tratamento de passivação por ácido nítrico. A aplicação de uma cobertura de hidroxiapatita diminuiu a liberação de íons metálicos nas amostras passivadas com ácido nítrico (comparadas com as amostras sem cobertura) e não trouxe benefícios para as superfícies envelhecidas.

Existem vários fatores controlados pela superfície que afetam o mecanismo de corrosão dos implantes, dentre os quais, a natureza do óxido, a condição da superfície e a cobertura superficial. Tratamentos de envelhecimento resultam em óxidos superficiais extremamente resistentes à dissolução comparado com o

tratamento de passivação com ácido nítrico padrão. Além disso, ocorre dissolução da camada de óxido durante o tratamento de passivação com ácido nítrico resultando em um óxido menos estável e mais fino. Este pode ser um fator que contribui para o aumento da dissolução observado nas amostras passivadas com ácido nítrico (BROWNE; GREGSON, 2000).

#### 2.8.1.2 PESQUISAS EM ANIMAIS

A biocompatibilidade de materiais para implantes pode ser testada pela avaliação da reação tecidual local aos materiais. Woodman et al. (1984a) mediram o transporte de íons metálicos no osso cortical de cães, após a inserção de espécimes de Ti cp na região supracondilar e no fêmur. Após 2 anos os implantes e o tecido vizinho foram removidos e analisados. Os níveis de Ti estavam na faixa de 2 ppm na interface osso-implante e diminuíram linearmente até alcançar os níveis de ruído a 600 µm da interface. Apesar deste ser um bom método de triagem para alguns biomateriais, esta abordagem possui deficiências quando aplicado a biomateriais metálicos que serão usados por períodos prolongados, pois apesar das ligas atuais possuírem resistência à corrosão superior às ligas mais antigas, uma pequena quantidade de íons metálicos é liberada para os tecidos vizinhos e distantes.

Sendo assim, o estudo da biocompatibilidade de materiais para implantes deve incluir a avaliação da toxicidade dos produtos de corrosão, por meio da exposição de indivíduos por períodos prolongados e avaliação da cinética de acúmulo durante a exposição crônica. Por isso, Woodman et al. (1984b) mediram a concentração de íons Ti, Al e V nos órgãos, tecidos vizinhos, urina e sangue de macacos, após a colocação de próteses de Ti-6Al-4V para reposição de segmentos ósseos. O período de implantação variou de 1 a 76 meses e as próteses tinham de 5 a 7,6 cm de comprimento. Níveis aumentados de Ti foram observados nos pulmões, baço, urina, linfonodos, fígado e músculos adjacentes. A concentração de V estava aumentada nos pulmões, enquanto a de Al foi maior nos músculos adjacentes, pulmões, linfonodos e sangue. As quantidades medidas não desencadearam nenhum desarranjo metabólico que pudesse estar associado à toxicidade do Ti, Al ou V.

Apesar da resistência à corrosão das ligas de titânio ser maior do que a de outras ligas de utilização cirúrgica, pequenas quantidades de íons metálicos foram liberadas nos tecidos vizinhos e distantes aos implantes. A liberação dos íons não foi relacionada com o atrito, mas sim com a dissolução do metal ou de sua camada de óxido passivo. Os autores alertaram para o fato de que o transporte sistêmico dos íons metálicos pela corrente sanguínea pode levar a efeitos tóxicos e reações de hipersensibilidade.

Apesar de dispositivos feitos de titânio e da liga Ti-6Al-4V terem sucesso quando usados em aplicações ortopédicas e dentais, relatos clínicos responsabilizam as falhas destes dispositivos às respostas biológicas adversas causadas pela liberação de íons metálicos por estes materiais. Bianco et al. (1996a) inseriram discos de titânio na tíbia de coelhos e mediram a concentração de Ti no sangue e na urina de coelhos na ausência de atrito. Os autores acreditavam que nestas condições, a quantidade de Ti liberada seria pequena e se acumularia preferencialmente nos tecidos vizinhos. As amostras foram analisadas por espectrometria de absorção atômica. Os resultados mostraram que após 1 ano de implantação, a concentração de Ti no sangue e na urina do grupo com implantes não era maior do que os valores dos grupos controles, indicando que a quantidade de Ti liberada pela dissolução passiva do óxido superficial não é transportado em concentrações significantes via sangue e não é excretada de forma mensurável pela urina. Em situações clínicas, íons metálicos podem ser liberados por vários mecanismos, como corrosão, atrito e processos eletroquímicos ativados mecanicamente como corrosão por fricção, corrosão por tensão e corrosão por fadiga. Não é possível identificar precisamente os mecanismos responsáveis pela liberação de íons metálicos observados em estudos clínicos. Como outros estudos mostraram níveis elevados de Ti no sangue e na urina na presença de próteses de titânio, os autores consideraram a liberação de Ti acontece por algum outro mecanismo, que não a dissolução passiva.

Tsuboi et al. (1996) mediram a concentração de Ti nos tecidos moles adjacentes a implantes inseridos por 12 semanas na parede abdominal de ratos. A concentração de Ti na cápsula fibrosa foi de menos de 10 ppm, independente da rugosidade dos implantes. Tanto na região de osso medular, como nos tecidos moles, os íons metálicos liberados pelos implantes se distribuíram para os tecidos vizinhos e foram transportados para tecidos distantes pelos capilares sanguíneos.

### 2.8.1.3 PESQUISA EM HUMANOS

Exames de implantes ortopédicos retirados de pacientes mostram que sempre existe uma quantidade significativa de corrosão dos dispositivos. A corrosão dos implantes é comumente observada em espaços confinados (corrosão em fenda) ou nos locais sujeitos à fricção (corrosão por abrasão) e os produtos de corrosão podem ser encontrados no sangue, suor, urina, cabelo e nos tecidos ao redor do implante (WILLIAMS et al., 1988).

Bobbs e Minski (1980) estudaram os efeitos sistêmicos de íons metálicos liberados por implantes ortopédicos durante a autópsia de uma paciente que portava duas próteses totais de quadril de liga Co-Cr-Mo por mais de 5 anos. Os pulmões, rins, fígado e baço apresentaram concentrações de Co e Cr 50 vezes maiores do que os valores padrão para humanos. Valores altos também foram encontrados na urina e no cabelo. O tecido adjacente às próteses estava severamente contaminado com fragmentos metálicos e sua concentração diminuía com a distância do implante.

Jacobs et al. (1991) mediram as concentrações de Ti, Al e V no sangue de pacientes sem implantes e encontraram 4,1 ppb, 2,15 ppb e abaixo de 0,81 ppb, respectivamente. Os autores observaram que os níveis aumentaram nos pacientes com próteses de quadril de liga Ti-6Al-4V que tiveram problema de osseointegração. Porém, nos pacientes com próteses que se osseointegraram com sucesso, as concentrações foram semelhantes às do grupo controle.

O aumento da concentração de metais no sangue, provenientes dos produtos de degradação de implantes ortopédicos pode ter efeitos biológicos deletérios com o passar do tempo, tanto nos tecidos locais quanto em tecidos distantes. Jacobs et al. (1998) mediram as concentrações de Ti, Al, Co e Cr no sangue de pacientes com próteses articulares e de pacientes controles. Após 36 meses, os pacientes com próteses bem sucedidas tiveram um aumento na concentração de Ti e Co no sangue quando comparados aos pacientes do grupo controle. Os autores afirmaram que a corrosão por atrito entre a cabeça e o pescoço dos implantes de articulação foi a principal fonte importante de liberação de íons metálicos que causaram o aumento nas concentrações de metais no sangue.

A disseminação de partículas para o fígado, baço e linfonodos é uma ocorrência

comum em pacientes que se submetem a uma reposição total de quadril ou joelho. Na maioria dos pacientes, a concentração das partículas é relativamente baixa e sem importância patológica aparente. No entanto, altas concentrações de partículas podem se depositar no fígado e no baço após falha mecânica do dispositivo. Urban et al. (2000) mediram partículas geradas por abrasão/corrosão nos órgãos de pacientes com implantes de articulações de joelho ou quadril. As partículas mais prevalentes seguiram a ordem: polietileno, Ti cp, Ti-Al-V, Co-Cr-Mo, sulfato de bário, aço inoxidável, Co-Cr-Ni-W, óxido de zircônio e Co-Cr. Os autores avaliaram também a correlação entre as partículas geradas e os efeitos locais de osteólise peri-protética e perda asséptica. Partículas metálicas foram mais prevalentes no fígado, baço e linfonodos de pacientes com próteses que falharam. As partículas eram encontradas em pequenos agregados de macrófagos, sem importância patológica aparente. No entanto, em um paciente, a disseminação de partículas da liga Ti-6Al-4V de uma prótese de quadril foi associada com reação de granulomatose visceral e hepatoesplenomegalia, que necessitaram de tratamento cirúrgico.

A natureza e o destino de produtos de corrosão gerados por próteses de reposição de articulações e as implicações da exposição sistêmica em longo prazo a estes produtos estão entre os aspectos menos entendidos da artroplastia do quadril ou joelho. Elevados níveis de elementos metálicos dos quais os implantes são feitos têm sido observados em tecidos distantes e fluidos corporais de pacientes com reposição de articulações. Para definir a fração do metal que é atribuída aos dispositivos metálicos implantados deve-se levar em conta que concentrações de certos elementos, particularmente Fe, Ti e Al, vindas de fontes ambientais, variam grandemente nos órgãos de pacientes sem próteses de articulações. A identificação de partículas geradas pelos implantes pode ser complicada pela coexistência de partículas vindas de outras fontes. Existem dados-base sobre partículas que foram inaladas, nos pulmões pacientes controles, mas dados-base de partículas em outros órgãos são ausentes (URBAN et al., 2000).

Estudos feitos com o objetivo de caracterizar a resposta dos tecidos vizinhos aos implantes metálicos ortopédicos mostram que uma cápsula de tecido fibroso normalmente se forma ao redor deste tipo de implante. A espessura dessa cápsula é dependente da taxa de liberação de íons e da atividade fisiológica dos mesmos (difusividade no tecido, capacidade de ligação a proteínas e citotoxicidade). Quando

a ionização é pequena, a cápsula de tecido fibroso tende a ter pequena espessura. Quanto maior a corrosão, maior a espessura da camada de tecido fibroso, o que é interpretado como sendo função da maior capacidade de ionização do metal e da maior citotoxicidade. Essa reação do tecido vivo ao processo corrosivo produz inflamação estéril que pode causar reabsorção óssea, osteomielite e descoloração dos tecidos adjacentes. Por isso, os metais que formam uma camada passiva de óxido são escolhidos para a fabricação de próteses ortopédicas com o objetivo de evitar a corrosão no meio fisiológico (MARIOLANI et al., 1993).

Por muito tempo acreditou-se ser inevitável a formação da cápsula de tecido fibroso ao redor de implantes metálicos, até que Branemark et al., (1969) observaram contato direto entre tecido ósseo e Ti cp, sem interposição de tecido fibroso, fenômeno conhecido por osseointegração. O que se observa nestes casos é uma camada de 0,0011  $\mu\text{m}$  de proteoglicanos separando o osso e a superfície do metal (MARIOLANI et al., 1993).

Urban et al. (2004) estudaram a migração sistêmica de partículas metálicas geradas por próteses de articulação do quadril em espécimes retirados após a morte de 30 pacientes. Partículas de Co-Cr-Mo, Ti-Al-V e Ti cp de 0,1 a 8 micrômetros foram identificadas dentro de macrófagos no fígado e/ou no baço de 17 pacientes. Os macrófagos formavam agregados nos órgãos, sem aparente toxicidade. Produtos de corrosão (incluindo partículas e íons metálicos) são comumente gerados pelas superfícies das próteses quando estas estão funcionando como planejado. Sabe-se que altas concentrações de partículas metálicas nos tecidos vizinhos podem gerar uma resposta granulomatosa com conseqüente perda dos componentes protéticos por osteólise asséptica. Porém, os efeitos em longo prazo do acúmulo de partículas metálicas no fígado e no baço são desconhecidos. Além disso, partículas geradas por próteses ortopédicas podem constituir fonte importante de partículas que podem se disseminar e se acumular em outros órgãos.

Implantes de quadril e de joelho são rotineiramente implantados em pacientes com problemas articulares. Poucos anos após a implantação, algumas próteses podem apresentar reações adversas como osteólise peri-protética, instabilidade da fixação ou fratura. Quando um implante metálico entra em contato com tecidos humanos, o organismo reage e um processo de corrosão se inicia. Conseqüentemente, observa-se liberação de partículas e íons metálicos, que podem

estar relacionados com os efeitos adversos nos tecidos vizinhos ao implante. Chassot et al. (2004) mediram a contaminação de elementos metálicos nos tecidos vizinhos a próteses de articulações. As medidas mostraram uma contaminação bastante heterogênea por elementos metálicos em forma de partículas e/ou íons. Nos tecidos de referência, apenas Z e Fe foram encontrados, enquanto outros metais estavam abaixo do limite de detecção do método ( $< 20 \mu\text{g/g}$ ). Porém, os principais elementos constituintes dos implantes foram observados nos tecidos vizinhos às próteses. Os autores confirmaram com este estudo que ocorre contaminação dos tecidos peri-protéticos por elementos metálicos. A contaminação não é regular e depende do tipo de implante e do estado do tecido. Se a contaminação é homogênea na superfície e a quantidade de elementos não é alta, é provável que tenha ocorrido contaminação por íons metálicos. Altas concentrações sugerem que a contaminação resultou da liberação de partículas metálicas geradas por atrito. Os elementos liberados pelas próteses podem ser armazenados pelas células ou levados a outros órgãos para serem eliminados do organismo.

## 2.8.2 ESTUDOS NA ODONTOLOGIA

Os resultados dos estudos de liberação de íons metálicos por implantes ortopédicos ressaltaram a necessidade de avaliar os materiais utilizados na Odontologia. Estudos “in vitro”, em animais e em humanos foram realizados para avaliar a liberação de íons e/ou partículas metálicas por ligas odontológicas para restauração de dentes, bráquetes e fios ortodônticos, dispositivos utilizados em cirurgia bucomaxilofacial, implantes dentários e mini-implantes ortodônticos.

### 2.8.2.1 LIGAS ODONTOLÓGICAS

Ligas utilizadas para a confecção de restaurações odontológicas que permanecem na cavidade bucal por períodos prolongados podem causar efeitos

adversos como consequência da corrosão que sofrem no meio bucal. Os produtos de corrosão podem se acumular nos tecidos intra-orais ou alcançar o trato gastrointestinal pela saliva (GARHAMMER et al., 2004).

As ligas odontológicas podem ser divididas em ligas altamente nobres (> 60% Au, Pt, Pd e > 40% Au), ligas nobres (> 25% Au, Pt, Pd) e ligas predominantemente de metais básicos (< 25% Au). Mais de 35 diferentes elementos metálicos são utilizados em ligas odontológicas. Todas as ligas dentárias sofrem corrosão e liberam íons metálicos no ambiente bucal, os quais têm o potencial de interagir com os tecidos orais. Certas ligas odontológicas (que contêm Ni ou ligas Pd-Cu) são especialmente propensas a gerar reações adversas. Por outro lado, existe uma tendência das ligas de Ti, as altamente nobres, Pd-Ag e Co-Cr serem mais resistentes do que as demais ligas. A corrosão intra-bucal é um processo complexo que depende da composição e do estado termomecânico da liga, combinados com o processo de fabricação, acabamento da superfície, aspectos mecânicos em função, do meio e estado sistêmico do hospedeiro. Somam-se ainda flutuações de pH e temperatura, tensão, fadiga, flora intra-bucal, biofilme, substâncias que entram em contato com as ligas e ácidos da saliva (SCHMALZ; GARHAMMER, 2002).

Estudos que mediram a quantidade de Ag, Au, Cd, Co, Cr, Cu, Hg, Mo, Ti e Ni liberados por ligas odontológicas foram compilados por Brune (1986) e comparados com a ingestão diária destes elementos por meio dos alimentos e da água. A liberação de Hg e Cd por amálgamas dentários e de Ni por ligas contendo este elemento ocorreram em quantidades próximas aos valores sugeridos de ingestão diária, enquanto a liberação dos outros elementos ficou bem abaixo destes valores.

A quantidade e o tipo dos elementos metálicos liberados são variados e nem sempre estão relacionados com a composição da liga. Schmalz e Garhammer (2002) descreveram as interações das ligas odontológicas com os tecidos orais e as relacionaram com as reações adversas presentes. Os íons liberados pelo processo de corrosão têm o potencial de interagir com os tecidos, por meio de diferentes mecanismos. As reações biológicas acontecem pela interação do íon liberado com uma molécula do hospedeiro, sendo a composição da liga de fundamental importância. Os efeitos causados no organismo aparecem (1) por influência do íon sobre os mecanismos de adesão bacteriana, (2) por toxicidade, (3) por efeitos subtóxicos ou (4) por alergia aos íons metálicos liberados. A adesão bacteriana

aumenta com o incremento na energia livre da superfície e com a rugosidade superficial da liga. Reações tóxicas são aquelas que causam danos severos às células e morte celular. A toxicidade das ligas depende do pré-tratamento do material, condição da superfície, composição das fases e técnica de fabricação. Reações subtóxicas são aquelas que influenciam a síntese de produtos celulares envolvidos na reação inflamatória. Como exemplo estão as ligas à base de cobre que induzem linfócitos a produzirem níveis elevados de IL-2. A alergia pode ser causada como reação adversa a metais como Ni, Au, Pd e Co. Enquanto a adesão bacteriana pode ser neutralizada por medidas adequadas de higiene bucal, os outros mecanismos podem levar a reações locais adversas devido à presença de metais.

Os sintomas clínicos de pacientes com efeitos adversos são divididos em queixas subjetivas e sintomas objetivos. Queixas subjetivas são: ardência na boca, gosto metálico e sensações elétricas. Sintomas objetivos aparecem como inflamação gengival, anomalias na língua, descoloração da gengiva, vermelhidão na língua e no palato e lesões brancas (SCHMALZ; GARHAMMER, 2002).

As interações biológicas de ligas odontológicas com tecidos orais podem ser consideradas as causas das reações locais observadas clinicamente, mas existem outros fatores que interagem entre si e que podem causar estas reações clínicas. Causas não-orais são doenças gerais (diabetes mellitus, doenças sanguíneas, deficiências vitamínicas), medicamentos (drogas para pressão, sedativos) e outros fatores como gênero, idade, fluxo salivar. Causas orais são infecções virais ou por fungos, placa, falha na construção da prótese, preparação inadequada do dente, anomalias teciduais. Bruxismo ou implicações na saúde periodontal podem ser as conseqüências (SCHMALZ; GARHAMMER, 2002).

Garhammer et al. (2004) examinaram o conteúdo de metais na saliva de pacientes com e sem restaurações metálicas. O conteúdo de metais na saliva do grupo experimental foi maior do que no grupo controle. A comparação do conteúdo de metais na saliva e nas ligas odontológicas revelou que na maioria dos casos pelo menos um metal componente da liga estava aumentado na saliva, quando comparado com os valores do grupo controle. Porém, alguns metais (Ag, Cr, Cu, Fe, Ni e Zn) foram encontrados na saliva de pacientes sem nenhuma restauração, indicando que outros fatores podem afetar o conteúdo de metais na saliva, tais como nutrição, dieta, fluxo salivar, hormônios, drogas e doenças.

### 2.8.2.2 BRÁQUETES E FIOS ORTODÔNTICOS

Os dispositivos ortodônticos estão expostos a agentes físicos e químicos potencialmente danosos na cavidade bucal. Estas condições afetam a corrosão metálica sofrida. Sendo assim, bráquetes, bandas e fios ortodônticos devem ser feitos de materiais com alta resistência à corrosão. Huang et al. (2001) compararam a liberação de íons metálicos (Ni, Cr, Fe e Mn) por bráquetes de aço inoxidável, novos e reciclados. Os autores observaram que bráquetes reciclados liberam mais íons do que bráquetes novos, que quanto menor o pH maior a liberação de íons e que a liberação total de íons aumentou com o tempo, mas que o total de íons liberados não excedeu o consumo diário recomendado, que é de 300 a 500 µg /dia para o Ni e de 5 a 100 µg/dia para o Cr.

Hwang et al. (2001) imergiram bráquetes e fios ortodônticos em saliva artificial por 3 meses e mediram a liberação de íons metálicos. Quantidades variadas de Cr, Ni, Fe, Cu e Ti foram observadas e estavam muito abaixo dos limites de consumo diário destes elementos. Os autores observaram que a quantidade de íons metálicos liberados por aparelhos ortodônticos tem uma tendência de diminuir em função do tempo. Os autores ressaltaram que mesmo quantidades diminutas de metais podem causar reações alérgicas, pois o aparelho ortodôntico ficará na boca por 2 a 3 anos e os sintomas podem se manifestar em longo prazo. Por exemplo, uma afta no tecido mole em contato com o aparelho ortodôntico pode ser uma reação de sensibilidade local causada pela liberação de íons metálicos.

Em 2002, Es-Souni et al. estudaram fios de NiTi de marcas comerciais diferentes, para estabelecer uma correlação entre o acabamento superficial e a resistência à corrosão. O grupo observou que quanto melhor o acabamento superficial maior era a resistência à corrosão e melhor a biocompatibilidade “in vitro”.

Faccioni et al. (2003) investigaram a biocompatibilidade de aparelhos fixos ortodônticos avaliando a presença de íons metálicos nas células da mucosa bucal. Foram encontradas concentrações maiores de Ni (2,52 ppb) e Co (0,57 ppb) nos pacientes ortodônticos do que nos pacientes do grupo controle (0,73 ppb e 0,20 ppb, respectivamente). As baixas concentrações medidas foram suficientes para induzir efeitos citotóxicos às células da mucosa bucal.

Huang et al. (2003) analisaram a resistência à corrosão de diferentes fios ortodônticos de NiTi, que foram imersos em saliva artificial por 28 dias, medindo as quantidades de Ni e Ti liberadas na solução e a rugosidade superficial. Os resultados mostraram que o fabricante, o valor do pH e o tempo de imersão tiveram influência na quantidade de íons liberados.

Existe preocupação com a liberação de íons (Fe, Cr e Ni) por bráquetes de aço inoxidável, mas os fios de NiTi também são fonte de Ni para os pacientes, assim como fios e bandas de aço inoxidável e aparelhos removíveis (ELIADES et al., 2004). O Ni é um nutriente importante na dieta e está presente em suplementos vitamínicos na dose de 5 µg por dia. A sensibilidade ao Ni é a causa mais comum de dermatite alérgica a metais, mesmo quando este se encontra em pequenas concentrações na liga. Os sinais clínicos mais comuns são inchaço, vermelhidão, formação de vesículas, ulceração, necrose e sensação de ardência na boca. Eliades et al. (2004) determinaram a quantidade de íons metálicos liberados por bráquetes de aço inoxidável e por fios de NiTi por imersão destes materiais em solução salina a 0,9% por 1 mês. Os autores não observaram liberação de íons por ligas de NiTi, mas Ni e Cr foram liberados por ligas de aço inoxidável. Nenhum dos materiais apresentou efeito citotóxico, provavelmente devido à baixa quantidade de íons ou pela forma de ligação destes. A ausência de liberação de íons pelas ligas de NiTi foi atribuída à camada de óxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) que se forma na superfície da liga e atua como uma barreira para a difusão de Ni. Por outro lado, a liberação de íons pelo aço inoxidável aconteceu porque o óxido de cromo formado na superfície de ligas de aço inoxidável é menos estável do que o óxido de titânio.

A maior liberação de íons por ligas de aço inoxidável tem conseqüências importantes para a rotina clínica, pois além dos bráquetes (2 g), a maioria dos acessórios e aparelhos auxiliares são de aço inoxidável e um tratamento típico inclui pelo menos 8 bandas (3,6 g) e 2 arcos retangulares (0,7 g), totalizando 6,3 g de liga colocada intra-bucalmente (FIG. 31). A quantidade de íons metálicos liberados por esta quantidade de aço inoxidável exposto ao ambiente severo da cavidade bucal pode ser elevada (ELIADES et al., 2004).

Materiais não-metálicos, ligas sem Ni e aços com conteúdo reduzido de Ni vêm sendo testados na Ortodontia, assim como a introdução do Ti como material alternativo na produção de bráquetes. A razão para a escolha deste material reside

em sua biocompatibilidade, ausência de alergenicidade e resistência à corrosão aumentada. Gioka et al. (2004) investigaram a liberação de íons por bráquetes ortodônticos de Ti cp e de liga Ti-6Al-4V. Os bráquetes foram imersos em solução salina a 0,9% por 2 meses e a liberação de íons foi determinada por espectroscopia de emissão atômica. A liberação de Ti foi abaixo do limite de detecção da análise (1ppb) para os dois tipos de bráquetes, enquanto traços de Al (3 ppb) e V (2 ppb) foram encontrados para os bráquetes de Ti-6Al-4V, que apresentavam folgas na interface base/aletas. Estas folgas propiciam o acúmulo de placa, criando um meio propício para corrosão em fresta. Apesar da pequena liberação de Al e V, os autores ressaltaram que a liberação em longo prazo pode ser maior do que a que acontece nas primeiras semanas. Entretanto, se comparado com aplicações biomédicas de ligas de titânio na ortopedia, o uso de bráquetes ortodônticos de Ti-6Al-4V tem uma utilização por tempo limitado e o material está sujeito a cargas de menor magnitude. Assim, os pequenos níveis de Al e V medidos não constituem uma situação perigosa para os pacientes ortodônticos.



FIG. 31 Aparelho ortodôntico completo na arcada superior.

Menezes et al. (2004) estudaram a incidência de hipersensibilidade a metais em pacientes ortodônticos. Foram testados os metais comumente presentes na composição do aparelho ortodôntico (Co, Cu, Cr, Fe, Mn, Mo, Ni e Ti). Reações alérgicas foram observadas para Ni (21.1%), Cr (21.1%), Mn (7.9%) e Ti (5,3%). As reações ao Ni tiveram as maiores intensidades. Não foram observadas diferenças entre as reações antes e após a colocação de aparelhos ortodônticos.

### 2.8.2.3 CIRURGIA BUCOMAXILOFACIAL

Além de ser o material mais utilizado em implantodontia, o Ti também é amplamente empregado na cirurgia bucomaxilofacial em dispositivos como grades, placas, membranas, parafusos e distratores.

Zaffe et al. (2003) removeram placas e grades de Ti cp, juntamente com os tecidos vizinhos, de 28 pacientes após 6 a 24 meses da cirurgia, para avaliar se houve liberação e acúmulo de Ti nos tecidos. O titânio estava presente no osso interfacial, provavelmente devido à fricção, e em todos os tecidos fibrosos vizinhos aos dispositivos. O conteúdo de Ti seguiu um gradiente decrescente a partir da superfície do dispositivo e não foi detectado a uma distância maior do que 1 mm. Altos níveis de Ti foram encontrados em células sanguíneas (eritrócitos e linfócitos) dos tecidos fibrosos vizinhos aos dispositivos. Os autores concluíram que a liberação de Ti pelos dispositivos cessa somente após o osso se depositar sobre as superfícies de titânio. A liberação de Ti não parece interferir com o processo osteogênico, mas possivelmente pode interagir com ele.

### 2.8.2.4 IMPLANTES DENTÁRIOS

A Implantodontia é sem dúvida a área da Odontologia com maior número de pesquisas sobre corrosão de seus dispositivos. Inúmeras pesquisas “in vitro”, em animais e em humanos foram realizadas nas últimas décadas.

#### 2.8.2.4.1 TESTES “IN VITRO”

Coberturas bioativas, como a hidroxiapatita, aplicadas na superfície de metais podem reduzir a liberação de íons metálicos pela simples atuação como uma barreira física. Elas também podem influenciar este processo alterando a

estabilidade de filme passivo pela liberação de cálcio e fosfato. Sousa e Barbosa (1996) estudaram a dissolução eletroquímica da liga Ti-6Al-4V coberta com hidroxiapatita e compararam com superfícies polidas e jateadas. Coberturas de hidroxiapatita com mais de 200  $\mu\text{m}$  de espessura foram capazes de reduzir a taxa de oxidação da liga Ti-6Al-4V, funcionando como uma barreira para a liberação de íons metálicos devido à formação de fosfatos metálicos ou pela incorporação de íons metálicos na estrutura da hidroxiapatita.

Sedarat et al. (2001) avaliaram “in vitro” a cinética de dissolução de Ti, Al e V, por implantes dentários da liga Ti-6Al-4V. Os implantes permaneceram em solução de NaCl a 0,9% e soro humano, por 96 dias, e os elementos metálicos liberados pelo processo de corrosão foram medidos por espectroscopia de absorção atômica. A média de dissolução de Ti foi de  $16 \pm 5 \text{ ng/cm}^2/\text{dia}$  e o total foi de  $1565 \text{ ng/cm}^2$ . A dissolução média de Al foi de  $9 \pm 5 \text{ ng/cm}^2/\text{dia}$ , com um total de  $945 \text{ ng/cm}^2$ . A média de dissolução de V foi de  $0,15 \pm 0,18 \text{ ng/cm}^2/\text{dia}$ , totalizando  $42 \text{ ng/cm}^2$ . A liberação dos três elementos foi bastante elevada no primeiro dia, manteve-se constante e próxima da média durante grande parte do experimento e apresentou um pico entre os dias 84 e 87, possivelmente devido à ruptura da camada protetora na superfície do metal.

#### 2.8.2.4.2 PESQUISAS EM ANIMAIS

Roberts et al. (1984) estudando a adaptação óssea durante o carregamento contínuo de implantes de titânio em coelhos, observaram partículas densas no osso próximo à superfície de alguns implantes que provavelmente eram partículas de Ti. Os autores não encontraram evidências histológicas de toxicidade relacionadas com a superfície do implante. Ao contrário, a atividade osteogênica pareceu ser estimulada pela superfície de  $\text{TiO}_2$ , evidenciada pela tendência do osso de crescer em direção à cabeça do implante.

Keller et al. (1985) inseriram implantes de Ti na mandíbula de macacos por 52 a 76 semanas. A deposição de Ti foi investigada em vários órgãos (fígado, pulmão, baço, rim, coração, músculos e linfonodos) usando espectrometria de absorção

atômica. Concentrações extremamente baixas de Ti (2,07 ppm de tecido seco) foram observadas somente no tecido pulmonar. Devido ao pequeno número de animais usados (três), os autores não conseguiram afirmar se o aumento de 10 vezes na concentração de Ti nos pulmões dos animais experimentais quando comparado ao animal controle (0,27 ppm) foi devido à presença dos implantes de Ti. As lâminas histológicas do tecido pulmonar não demonstraram qualquer alteração que pudesse estar relacionada diretamente com a deposição de Ti.

Lodding et al. (1990) mediram a distribuição de alguns elementos na interface osso/implante e avaliaram o grau de liberação de elementos por implantes de liga de titânio (Ti-Al-V) para os tecidos vizinhos. Os implantes permaneceram inseridos na tíbia de coelhos por 3 meses. A região da interface entre osso e implante, rica em material orgânico, apresentou concentrações muito altas de Ti, Al e V. No entanto, no osso mineralizado adjacente, as concentrações de Ti e V foram baixas (menos de 10 ppm). Particular interesse foi dado à liberação de Al, pois houve penetração do elemento no tecido ósseo, com concentrações de até 500 ppm após 3 meses, alertando para possíveis efeitos colaterais.

Segundo Lugowski et al. (1991), a presença de dados conflitantes na literatura sobre os níveis de íons metálicos liberados por implantes dentários se deve basicamente a erros de metodologia. Por isso, os autores desenvolveram um método preciso para aferir a concentração de íons metálicos em órgãos de coelhos. Discos de Ti-6Al-4V, Co-Cr-Mo, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e hidroxiapatita foram implantados nos coelhos por 2 anos. Uma parte de alguns órgãos (cérebro, fígado, pulmão, rins e baço) foi retirada dos animais. Materiais padrões de referência foram utilizados para o controle de qualidade. Valores de absorvância foram medidos em brancos, nos padrões e nas amostras, por espectrometria de absorção atômica. Os autores encontraram níveis baixos ou muito baixos para maioria dos elementos nos vários órgãos, especialmente para Cr e V.

Em 1993, Schliephake et al. inseriram implantes de Ti na mandíbula de porcos e observaram que partículas de Ti foram depositadas na superfície óssea durante os procedimentos de inserção. Após 5 meses as partículas não foram mais observadas no osso ao redor dos implantes. Na análise da concentração de Ti nos órgãos, os pulmões apresentaram as maiores quantidades de Ti e valores maiores que os do grupo controle foram medidos nos rins e no fígado.

Weingart et al. (1994) estudaram a deposição de Ti nos linfonodos e em órgãos (cérebro, cerebelo, baço, rins, pulmões e fígado) de cães, após a inserção de implantes de Ti por 9 meses. A concentração de Ti nos órgãos, medida por espectroscopia de absorção atômica, somente ficou acima do limite de detecção em duas amostras de pulmão e duas amostras de cérebro dos animais controle. Um cão com implante teve a concentração de Ti ligeiramente acima do limite de detecção (9,6 ppm). Enquanto os valores da concentração de Ti nos órgãos estavam entre 0,01 e 0,21 ppm, o nível de Ti nos linfonodos foi de 0,16 a 9 ppm. Estes valores foram maiores nos cães experimentais do que no grupo controle. As amostras histológicas dos linfonodos revelaram pequenas partículas de Ti, identificadas por espectroscopia de energia dispersiva, somente nos animais do grupo experimental. Os autores sugeriram que as partículas destacadas da superfície dos implantes são inicialmente carregadas até os linfonodos regionais por fagócitos, onde permaneceram sem sinais de reação de corpo-estranho.

Egeni et al. (1996) analisaram a liberação de Ti de implantes para o osso peri-implante e para órgãos distantes de coelhos. A concentração de Ti ficou abaixo do limite de detecção nos animais do grupo controle e com implantes por 30 dias. Aos 6 meses, houve detecção de Ti no sangue, cérebro, coração e rins dos coelhos. A difusão de Ti para o osso foi mínima, sem qualquer distúrbio clínico significativo. A deposição de Ca e P que ocorreu na superfície do implante indica um bom comportamento biológico do titânio e é o mecanismo químico que explica o fato do Ti ser favorável à osseointegração.

Ektessabi et al. (1996) mapearam Ca, P, Ti e Al em volta de implantes de Ti-6Al-4V inseridos na tíbia de coelhos por 12 semanas. Ti, Al e V foram observados no osso cortical, no osso esponjoso e nos tecidos moles ao redor do implante comprovando a liberação de íons metálicos dos implantes para os tecidos vizinhos.

Johansson et al. (1998) compararam o torque de remoção de implantes de Ti cp com implantes de liga Ti-6Al-4V e observaram que os primeiros eram mais estáveis após 1 ano e possuíam maior área de contato osso-implante. Uma explicação para esta diferença foi a liberação de íons Ti, Al e V pela liga, pois os íons metálicos inibem a diferenciação das células mesenquimais indiferenciadas do osso medular em osteoblastos, prejudicando a deposição óssea, inibem a formação de hidroxiapatita, atrapalhando a mineralização óssea e causam liberação de mais

mediadores inflamatórios, envolvidos na reabsorção óssea e osteólise.

Finet et al. (2000) analisaram a quantidade de Ti liberada por implantes dentais comparando Ti cp e liga Ti-6Al-4V, com e sem cobertura de hidroxiapatita, inseridos na tíbia de ovelhas por 4 a 12 meses. Osso e tecidos moles (fígado, baço, pulmões, rim, linfonodos e tecidos conectivos) foram coletados. Titânio foi encontrado em todas as amostras de osso e a distância de difusão aumentou com o tempo, independente do material testado. Concentrações de Ti, variando de 25 a 44 ppm, foram medidas no fígado, linfonodos e no tecido mole sobre o implante.

Friskén et al. (2002) estudaram os níveis de disseminação de Ti inserindo um único implante de 10 x 3,75mm na mandíbula de ovelhas. Os linfonodos regionais, pulmões, baço e fígado foram analisados por espectroscopia de absorção atômica, após 1, 4, 8 e 12 semanas de implantação. As ovelhas com implantes que se osseointegraram com sucesso não mostraram níveis de Ti diferentes do grupo controle, apesar de um leve aumento nos pulmões e nos linfonodos ser notado. Em duas ovelhas os implantes falharam em se osseointegrar e níveis aumentados de Ti nos pulmões (2,2 a 3,8 vezes a média do controle) e nos linfonodos regionais (7 a 9,4 vezes no nível do controle) foram notados. Os autores concluíram que a degradação proveniente da inserção de apenas um implante de Ti ocorre em um nível tão baixo que é improvável que provoque problemas de saúde. Apesar do número de implantes que falharam ter sido baixo, a falha de múltiplos implantes pode resultar em uma liberação maior de Ti.

Martini et al. (2003) estudaram implantes de Ti com cobertura de Ti por pulverização a arco de plasma e implantes com cobertura de flúor-hidroxiapatita, pois a forma, a composição da superfície e a morfologia dos implantes são fatores chave para alcançar estabilidade e aumentar a osseointegração dos implantes. Os implantes foram inseridos no fêmur e na tíbia de ovelhas e removidos com os tecidos vizinhos 12 semanas após a cirurgia. As análises mostraram boa osseointegração para os dois tipos de implantes no osso cortical hospedeiro. Pequenos fragmentos de Ti foram observados nos espaços medulares ósseos próximos à superfície dos implantes pulverizados a arco de plasma, provavelmente devido à fricção entre o osso hospedeiro e o implante durante a inserção. Poucos traços de Ti foram detectados em volta dos implantes cobertos com flúor-hidroxiapatita, demonstrando que esta cobertura age como uma barreira contra o destacamento de fragmentos de

Ti nos espaços medulares próximos à superfície do implante.

Wennerberg et al. (2004) avaliaram se o tecido ósseo mais fraco associado com o aumento na rugosidade de implantes de Ti cp seria devido um aumento da liberação de Ti por estes implantes. Os pesquisadores encontraram baixa concentração de Ti no tecido ósseo, com rápida diminuição à medida que aumenta a distância da superfície do implante. A correlação entre aumento da rugosidade de implantes orais e aumento da liberação de íons não foi relevante.

Okazaki et al. (2004) compararam a concentração de metais na tíbia de ratos com implantes de liga Ti-6Al-4V e liga Ti-15Zr-4Nb-4Ta, por até 48 semanas. Pequenas quantidades de Ti, Al e V foram encontradas nos tecidos com implantes de Ti-6Al-4V. A concentração de Ti aumentou até 12 semanas e não se modificou até 48 semanas. A concentração de Al foi maior do que no grupo controle e não aumentou depois de 6 semanas. A concentração de V aumentou levemente até 12 semanas, comparada com o grupo controle. A concentração de Ti nas tíbias com implantes Ti-15Zr-4Nb-4Ta foram menores do que nas tíbias com implantes de Ti-6Al-4V. As concentrações de Zr, Nb e Ta também foram muito baixas. A liga Ti-15Zr-4Nb-4Ta com sua baixa liberação de íons metálicos “in vivo” foi considerada vantajosa para implantes que serão utilizados por tempo prolongado.

O atrito que ocorre durante a inserção cirúrgica de implantes pode causar o destacamento de fragmentos metálicos, deslocamento para os tecidos peri-implante e efeitos clínicos adversos. Esse fenômeno acontece com maior frequência em implantes com superfície rugosa. Buso et al. (2005) estudaram implantes dentais em forma de parafuso feitos de Ti cp e cobertos com Ti pela técnica de pulverização a arco de plasma. Os implantes foram inseridos em coelhos e a liberação de partículas de Ti para o tecido peri-implante foi analisada. Pequenas quantidades de Ti foram observadas em todas as amostras na superfície de contato do osso com os passos do parafuso. O mapeamento dos elementos demonstrou a presença ocasional de partículas metálicas no osso peri-implante, variando de 5 a 20  $\mu\text{m}$ , que praticamente não foram observadas em distâncias maiores que 500  $\mu\text{m}$  da interface. A existência de partículas de Ti a 200  $\mu\text{m}$  da interface e o pequeno intervalo de tempo entre inserção e remoção (40 dias) sugerem que a presença de partículas não ocorreu devido ao crescimento ósseo na superfície rugosa e sim devido aos procedimentos de inserção do implante.

Em 2006, Meyer et al. mapearam a contaminação de Ti no tecido ósseo mandibular de mini-porcos, ao redor de implantes com diferentes superfícies, utilizando um novo método de espectroscopia de energia dispersiva no microscópio eletrônico de varredura. A quantidade de Ti foi maior nas proximidades de implantes de Ti com superfícies pulverizadas a arco de plasma, seguido pelos jateados e pelos de superfície polida. As células adjacentes às partículas de Ti não demonstraram sinais de alterações morfológicas, no período de implantação. Os autores observaram que a liberação de íons e partículas pelos implantes está relacionada com a rugosidade da superfície, pois a inserção de implantes rugosos originou maior quantidade de partículas de Ti do que superfícies polidas. Isto indica que a liberação de metais está relacionada aos procedimentos de inserção dos implantes.

#### 2.8.2.4.3 PESQUISAS EM HUMANOS

Sabe-se que em pacientes com próteses artificiais de quadril e joelho as partículas de Ti podem migrar para longe do local de implantação e se localizar no baço, fígado e linfonodos. As partículas normalmente são encontradas em pequenos agregados de macrófagos (URBAN et al., 2000). Resultados similares nunca foram encontrados em pacientes com implantes dentários (MABILLEAU et al., 2006).

Smith et al. (1997) mediram os níveis de Ti, Al e V no sangue de 52 pacientes com três implantes de Ti e não observaram mudança nos valores pré e pós-operatórios para nenhum dos três metais.

Passi et al. (2002) retirou implantes (Ti cp, Ti pulverizado a arco de plasma de Ti e Ti-6Al-4V) com os tecidos vizinhos e fez mapas de distribuição dos elementos. Partículas de Ti foram encontradas ocasionalmente (5%) nos tecidos e não se difundiram através do osso. O Ti foi considerado seguro, pois sua presença nos tecidos vizinhos aos implantes foi inconstante e com formato característico de pequenos destacamentos, que tenderam a permanecer no local, com baixa capacidade de difusão. O Al, apesar de sua baixa concentração na liga, se difundiu amplamente no tecido ósseo. Os autores sugeriram que o Al deve ser evitado na composição de ligas para implantes dentários, a menos que um tratamento de

superfície adequado seja realizado para garantir sua inércia química, pois ele é considerado um elemento perigoso para o organismo devido aos seus conhecidos efeitos colaterais neurológicos e hematológicos. O V foi considerado inerte, pois não foi detectado nos tecidos vizinhos aos implantes. Vale ressaltar que o limite de detecção do método foi de 1 ppm.

#### 2.8.2.5 MINI-IMPLANTES ORTODÔNTICOS

Quando implantes são colocados permanentemente no osso, a biocompatibilidade é uma consideração importante, pois, mesmo com os materiais mais inertes, algum grau de corrosão e dissolução metálica é inevitável. No entanto, mini-implantes de ancoragem ortodôntica serão removidos após sua utilização no tratamento ortodôntico. Sendo assim, este pode não ser um problema relevante no contexto ortodôntico (ROBERTS et al., 1984).

Porém, o aumento na incidência de alergia, a necessidade do uso de mini-implantes por tempo prolongado, o emprego de mini-implantes em pacientes cada vez mais jovens e a maior frequência de utilização de mini-implantes requerem o uso de materiais com baixo nível de liberação de íons metálicos (OKAZAKI et al., 2004). A literatura atual é escassa em estudos que determinem a quantidade de íons metálicos liberados por mini-implantes ortodônticos.

#### 2.8.3 EFEITOS COLATERAIS DA LIBERAÇÃO DE ÍONS METÁLICOS

A liberação de íons metálicos por implantes pode originar-se devido à dissolução, desgaste ou corrosão e tem atraído o interesse de muitos pesquisadores devido aos potenciais efeitos colaterais locais e sistêmicos. Estudar a liberação de íons metálicos tornou-se ainda mais importante devido ao conhecimento do papel crucial que vários elementos em pequenas quantidades desempenham em sistemas biológicos e do impacto que qualquer distúrbio neste delicado balanço pode produzir

(BROWNE; GREGSON, 2000).

Existem evidências que íons Ti, Al e V podem afetar a função celular, a proliferação celular, a síntese da matriz extracelular, a formação de hidroxiapatita e a mineralização na interface osso/implante. É evidente então, que uma redução na liberação de íons metálicos é preferencial devido aos efeitos deletérios que podem acontecer no sensível processo de diferenciação que é necessário para a formação óssea normal (BROWNE; GREGSON, 2000).

### 2.8.3.1 EFEITOS COLATERAIS GERAIS

Com o aumento do uso de implantes metálicos aumentou a preocupação com a liberação dos produtos da degradação metálica e com suas interações com o tecido hospedeiro (KELLER et al., 1985). Os implantes liberam íons e partículas metálicas de uma forma crônica. Devido à adaptação biológica, isso pode produzir resultados radicalmente diferentes de uma intoxicação aguda e nos alerta sobre a possibilidade de efeitos tardios ou em longo prazo. O nível circulante dos produtos de degradação pode não ser suficiente para produzir uma resposta biológica e resultar em sintomas detectáveis. No entanto, mudanças adaptativas, como hipersensibilidade adquirida ou concentração dos produtos de degradação em tecidos distantes, podem mudar esta situação (BLACK, 1984). De uma forma general, os efeitos sistêmicos produzidos por produtos de corrosão dos biomateriais podem ser classificados em quatro tipos: carcinogênicos, metabólicos, imunológicos e bacteriológicos.

#### 2.8.3.1.1 EFEITOS CARCINOGENICOS

Evidências epidemiológicas sugerem que a exposição a certos metais pode levar à carcinogênese (SHI et al., 2004). Estudos em animais levantam a possibilidade de carcinogênese química, pois certos compostos contendo As, Be, Cd, Pb, Co, Cu, Cr, Fe, Mg, Ni, Se, Ti e Z foram carcinogênicos para animais de laboratório (SHI et al.,

2004; SUNDERMAN, 1971). A carcinogênese metálica tem se tornado cada vez mais importante nas pesquisas de câncer, pois certos compostos metálicos foram identificados como fatores etiológicos para várias formas de cânceres no homem.

Sunderman (1971) publicou uma revisão da literatura atestando o potencial carcinogênico de vários elementos metálicos em animais de laboratório. O autor observou associação de Be, Cd, Cr, Co, Fe, Pb, Ni, Se e Z com a formação de sarcomas, teratomas, adenomas, carcinomas, adenocarcinomas, linfomas, fibrosarcomas e hepatomas. O potencial carcinogênico estava relacionado com a forma em que o elemento se encontrava e com a via de administração.

#### 2.8.3.1.2 EFEITOS METABÓLICOS

Os metais têm um grande papel em processos metabólicos. Provavelmente não existe nenhuma reação catalisada por enzimas na qual o substrato, o produto ou a enzima não seja influenciado de pela presença de íons naturais ou inorgânicos. Os produtos de degradação dos implantes são íons organometálicos solúveis. Sendo assim, é esperado que eles entrem em algum processo metabólico (BLACK, 1984).

Os metais podem ser divididos em quatro classes, de acordo com sua atividade normal: os metais fisiológicos (Na, K, Ca), os metais essenciais (Co, Cu, etc), os metais tóxicos (Pb, Cd, etc) e os metais neutros (Ti). Numa abordagem mais generalizada, cada metal é considerado de uma maneira farmacológica, numa curva dose-resposta, onde um regime de baixa concentração está relacionado com baixos ou poucos efeitos; um regime de concentração intermediária inclui efeitos benéficos; e um regime de alta dosagem leva a efeitos tóxicos ou inibitórios. Desta maneira, os efeitos biológicos dos metais liberados por implantes dependem da quantidade do elemento liberado, sua forma, sua cinética de distribuição, armazenagem e excreção, e da via na qual este elemento atua (BLACK, 1984).

### 2.8.3.1.3 EFEITOS IMUNOLÓGICOS

É fato conhecido que os implantes podem deflagrar uma resposta imunológica mediada por células T e células B (BLACK 1984). Relatos clínicos documentam uma variedade de respostas imunológicas incluindo urticária e asma que são iniciadas por implantes e que se resolvem com a remoção do elemento agressor (AZEVEDO, 2003). Alguns pacientes se tornam sensibilizados aos constituintes da liga e isso pode levar à falha do implante. Produtos de desgaste e de corrosão geralmente estão associados com esta reação tecidual adversa (BOBBS; MINSKI, 1980).

A implantação de materiais que não são biocompatíveis pode causar vários tipos de reações adversas no corpo humano, devido à dissolução do metal e liberação de íons metálicos citotóxicos para o corpo humano. Os íons metálicos podem se ligar aos tecidos e às proteínas do fluido intersticial assim que são liberados. Azevedo (2003) analisou, por microscopia eletrônica de varredura, alguns "piercings" de aço inoxidável e Nb que causaram reações adversas durante o uso, culminando na remoção da jóia. Nenhum dos materiais respeitava a norma ISO de materiais metálicos para implantes cirúrgicos. O autor observou que as jóias apresentavam irregularidades de superfície e corrosão por pite associada aos defeitos superficiais. As reações adversas ao aço inoxidável foram relacionadas à falta de resistência à corrosão por pite e ao pobre acabamento de superfície, enquanto que as reações adversas ao Nb foram associadas ao pobre acabamento superficial.

Roberts et al. (1990) observaram casos de inflamação severa ao redor de implantes de Ti cp inseridos na região retromolar para ancorar o movimento de molares. O inchaço da região foi controlado com escovação cuidadosa e aplicação local de clorexidina. Porém, inchaço substancial foi observado após fios de aço inoxidável serem conectados aos implantes. A inflamação pode ter sido provocada por uma reação aos metais. No entanto, sensibilidade ao Ni contido no aço inoxidável é mais provável. Para prevenir inflamação dos tecidos moles os autores passaram a usar somente acessórios de beta-titânio conectados aos implantes.

#### 2.8.3.1.4 EFEITOS BACTERIOLÓGICOS

Da mesma forma que alguns elementos desempenham papel importante no metabolismo humano, eles também são importantes no metabolismo bacteriano. Uma forma do organismo responder a infecção sistêmica é promover uma rápida redução dos níveis de Fe na corrente sanguínea. O efeito é um aumento na força de ligação do Fe remanescente à transferrina, impedindo o acesso das bactérias ao Fe. A implantação de aço inoxidável em coelhos produz aumento na concentração de Fe na circulação sanguínea. Isso pode resultar em uma elevada infectabilidade, especialmente nas proximidades do implante onde as concentrações podem ser maiores, visto que o Cr se liga a transferrina, competindo com o Fe (BLACK, 1984), deixando maior quantidade de Fe disponível para as bactérias.

Outra possibilidade é a de que os produtos de corrosão liberados pelos implantes podem produzir uma supressão geral do sistema imune ou, em baixas concentrações, podem suprimir a quimiotaxia, a qual é um passo vital na eliminação da infecção bacteriana pelas células do hospedeiro (BLACK, 1984).

Kawahara (1983) sugeriu existir uma relação teórica entre a citotoxicidade do elemento e sua posição na tabela periódica. Segundo sua teoria, os elementos do Grupo II (Be, Mg, Ca, Sr, Ba) apresentam alta toxicidade, o que não seria comum aos elementos dos Grupos III (Al, Ga, In), IV (Si, Ti, Zr, Sn) e VI (Cr, Mo, W). Nos demais grupos, a citotoxicidade seria determinada pelo peso atômico, onde Cu seria citotóxico, enquanto Au (maior peso atômico) não. O mesmo ocorreria nos grupos V e VIII, nos quais V, As, Sb, Fe, Co, Ni seriam tóxicos, enquanto Ta, Pd e Pt não.

#### 2.8.3.2 EFEITOS COLATERAIS RELACIONADOS AO TITÂNIO

O titânio é um elemento não essencial para o corpo humano, pois nenhuma via enzimática o requer como co-fator, não há nenhum controle homeostático do Ti e ele não é detectado em recém-nascidos (WOODMAN et al., 1984b). Apesar de nenhuma grande reação adversa local ou sistêmica ao Ti ter sido documentada

(SEDARAT et al., 2001; KELLER et al., 1985) e do Ti ser considerado um material inerte, há relatos de possíveis efeitos biológicos indesejáveis em relação ao Ti, com potencial toxicidade hematológica e metabólica (WOODMAN et al., 1984b).

“In vitro”, os íons Ti dificultam o crescimento de células ósseas e fibroblastos com alterações na deposição de cálcio durante a osteogênese (EGENI et al., 1996; BLUMENTHAL; COSMA, 1989). Citotoxicidade em culturas de células humanas (BERNSTEIN et al., 1992), diminuição da capacidade de alguns fatores imunológicos em ratos e uma reação genérica de corpo estranho foram observadas com relação ao Ti cp. Estudos mais recentes relatam possíveis danos aos cromossomos devido a fragmentos metálicos de próteses ortopédicas de titânio e efeitos adversos em osteoblastos. Partículas e íons Ti encontrados no tecido ósseo adjacente a implantes podem ser prejudiciais à osteogênese (WENNERBERG et al., 2004).

Woodman et al. (1984b) observaram níveis elevados de Ti em órgãos que apresentam função de excreção no organismo, como os órgãos do sistema retículo-endotelial (baço, fígado e linfonodos) e os pulmões. O titânio é eliminado pela via respiratória, via fecal e pela pele. O acúmulo de Ti nos pulmões pode ocorrer por disseminação hematológica de seus produtos de corrosão. O significado clínico do marcado aumento nos níveis de Ti no tecido pulmonar é desconhecido. Em geral, o cátion titânio e os titanatos solúveis são relativamente não tóxicos devido à pobre absorção pelo trato gastro-intestinal dos mamíferos.

O Ti parece ser bem tolerado por macrófagos. Apesar do pó de óxido de titânio ter algumas propriedades hemolíticas, não há toxicidade aguda após injeção intraperitoneal em ratos, mas a presença de impurezas parece afetar a atividade enzimática lisossomal (RAE, 1986). Macrófagos e leucócitos não são as únicas células afetadas pelos produtos de degradação do Ti. Os íons Ti induzem uma diminuição no número e atividade de osteoclastos (SALDAÑA et al., 2006).

Apesar no Ti ser considerado seguro por muitos autores, alguns possíveis efeitos colaterais têm sido relatados. Quando inalado em grande quantidade, o Ti induziu mutações nas células alveolares de ratos. No entanto, trabalhadores expostos à inalação de  $TiO_2$  não mostraram danos clínicos significantes (PASSI et al., 2002). Existem relatos de inibição do crescimento de células ósseas e fibroblastos “in vitro”, além de alterações “in vitro” da deposição de cálcio, causada por íons Ti e V (BLUMENTHAL; COSMA, 1989). Apesar da toxicidade do Ti cp em

células humanas ter sido demonstrada, (BERNSTEIN et al., 1992), o Ti mostrou a menor toxicidade dentre os metais e ligas testados.

### 2.8.3.3 EFEITOS COLATERAIS RELACIONADOS AO ALUMÍNIO

O Al não é um elemento essencial (WOODMAN et al., 1984b) e não é considerado tóxico porque sua absorção é pobre, independente da via de exposição (menos de 1% pelo gastro-intestinal e pele e de aproximadamente 3% por inalação) (GOURIER-FRÉRY; FRÉRY, 2004). No entanto, se a excreção renal estiver debilitada, condições tóxicas podem se manifestar (WOODMAN et al., 1984b).

O Al advindo do meio ambiente entra no corpo humano pela dieta, água ou por medicações (LIU et al., 2005; YOUSEF et al., 2005). A principal via de exposição é a alimentar e menos de 5% de consumo oral é devido à água. As populações com maior exposição ao Al são pacientes em diálise, consumidores freqüentes de antiácidos e trabalhadores da indústria de Al (GOURIER-FRÉRY; FRÉRY, 2004). Compostos contendo Al têm várias utilidades médicas, como antiácidos, ansiolíticos, aspirinas, vacinas e desodorantes (YOUSEF et al., 2005; GOURIER-FRÉRY; FRÉRY, 2004; BLACK, 1984).

Alguns efeitos tóxicos por exposição crônica ao Al têm sido descritos na literatura e estão relacionados com o acúmulo de Al nos órgãos (LIU et al., 2005). Os efeitos tóxicos da exposição crônica são principalmente de 3 tipos: efeitos neurológicos (encefalopatia, desordens cognitivas e motoras), doenças ósseas (osteomalácia resistente à vitamina D) e efeitos sanguíneos (anemia microcítica) (GOURIER-FRÉRY; FRÉRY, 2004).

O alumínio é um agente neurotóxico conhecido e interfere com um grande número de reações neuroquímicas. Seus efeitos neurotóxicos podem ser devido à sua ligação ao DNA. Os íons Al induzem apoptose celular e causam morte neuronal, principalmente pelo desenrolamento do DNA das células do cérebro, para sua forma completamente relaxada. No entanto, o mecanismo de interação dos íons Al com o DNA, não é bem entendido (WU et al., 2005).

Numerosos estudos relatam uma associação entre elevados níveis de Al e

alguns estados de neurotoxicidade. O Al tem sido apontado como um fator contribuinte para a demência senil do tipo Alzheimer, para a epilepsia e para desordens de aprendizagem e comportamento (LIU et al., 2005; SEDARAT et al., 2001; WOODMAN et al., 1984b). Perl e Brody (1980) observaram relação entre a doença de Alzheimer (demência senil) e o conteúdo aumentado de Al no cérebro de 3 pacientes submetidos à autópsia. Porém, medir a concentração de Al no cérebro é muito difícil, por isso precauções muito severas são necessárias para evitar contaminação (PARKINSON et al., 1981). Algumas evidências que suportam o papel do alumínio no mal de Alzheimer vêm da associação entre a encefalopatia e altas concentrações de Al em outros tecidos que não o cérebro, como por exemplo, o osso e o sangue (PARKINSON et al., 1981).

Evidências sugerem que a síndrome da demência da diálise é causada pela intoxicação por Al (LIU et al., 2005; SEDARAT et al., 2001; WOODMAN et al., 1984b). Um quadro de encefalopatia associada a osteomalácia e anemia é observado em pacientes renais crônicos em diálise. A encefalopatia dialítica é uma complicação da hemodiálise prolongada. Os sintomas começam por uma alteração característica na fala, seguido por dificuldade para deglutir, espasmos musculares, convulsões, dificuldade de escrever e rápida fadiga. A doença pode progredir para demência total. Nos estágios terminais, as contrações faciais, os espasmos musculares e a dificuldade para deglutir interferem com a alimentação e levam a pneumonia. A morte ocorre por inanição, infecção ou interrupção deliberada do tratamento. Análises de necropsia mostram que o quadro de encefalopatia, osteomalácia e anemia está associado com aumento de 2 a 10 vezes no conteúdo de Al no cérebro, e de mais de 100 vezes nos músculos e ossos. A fonte provável de Al é a solução usada na diálise (PARKINSON et al., 1981). A alta concentração de Al nos tecidos leva não somente a encefalopatia, osteomalácia, mas também à anemia, o que sugere que outros tecidos além do cérebro e dos ossos são afetados.

Estudos em animais mostram que a toxicidade por Al resulta em osteomalácia devido ao acúmulo de Al nos ossos e afeta 20 % dos pacientes renais terminais. Apesar de ser semelhante à osteoporose, o processo de enfraquecimento dos ossos é diferente. Na osteomalácia, a reabsorção e formação óssea ocorrem de forma balanceada, mas o osso formado não se torna denso e mineralizado, ficando susceptível à fratura. A forma severa da osteomalácia inclui dor nos ossos, fraturas,

deformidades severas e miopatia.

Liu et al. (2005) observaram um efeito negativo do Al sobre o crescimento dos ratos após administração de 600  $\mu\text{mol Al/kg/dia}$  5 vezes por semana, durante 3 semanas. A perda de peso foi associada à redistribuição de grandes quantidades de Al, dando um efeito semelhante à intoxicação por alumínio.

A exposição ocupacional ao Al em pó é associada à fibrose, granulomatose pulmonar e enfisema (RAE, 1986; WOODMAN et al., 1984b). WOODMAN et al. (1984b) observaram altos níveis de alumínio nos pulmões, linfonodos e sangue dos animais experimentais, além de elevações esporádicas nos músculos adjacentes. Devido ao potencial de toxicidade neurológica do Al, níveis elevados de Al no sangue são alarmantes, pois existe a possibilidade do elemento atravessar a barreira encefálica e se acumular no tecido cerebral.

O Al foi considerado embriotóxico e teratogênico quando dado de forma parenteral para animais. A ingestão excessiva de Al leva ao seu acúmulo em órgãos específicos e foi associada a danos ao tecido testicular de humanos e de animais. Yousef et al. (2005) publicaram um artigo demonstrando os efeitos terapêuticos do ácido ascórbico administrado em combinação com alumínio para minimizar seus efeitos danosos. Os autores sugerem que reduzamos nossa exposição ao Al e prestemos atenção a fontes deste elemento em nossa alimentação, água e produtos de uso pessoal. Além disso, uma dieta rica em vitamina C pode ser um bom meio de contornar a toxicidade do Al.

#### 2.8.3.4 EFEITOS COLATERAIS RELACIONADOS AO VANÁDIO

Apesar da maioria dos alimentos conter baixas quantidades de V (menos de 1 ng/g), a alimentação é a maior fonte de exposição ao V para a população em geral (HEINEMANN et al., 2003). Vários cereais, peixes, frutas e vegetais contêm este elemento com mais de 40 mg por grama de alimento. Alimentos ricos em V incluem cogumelos, mariscos, salsa, salsinha e pimenta-do-reino (MUKHERJEE et al., 2004).

Os mecanismos de absorção, excreção e armazenagem do V no corpo humano não são completamente conhecidos. Sua distribuição no corpo humano não é

homogênea. O estado de oxidação do V não tem efeito em sua absorção e distribuição no sangue e nos tecidos, mas seu acúmulo nos órgãos e tecidos está diretamente relacionado com a dose administrada (HEINEMANN et al., 2003). O V é pobremente absorvido pelo trato gastro-intestinal (10 %). Quando chega à corrente sanguínea, O V se liga a proteínas sanguíneas (albumina e transferrina) e é rapidamente transportado para vários tecidos. Sob suplementação, o V se incorpora em vários órgãos e tecidos, incluindo fígado, rins, baço, cérebro, coração, músculos e ossos. Pequenas quantidades de V presente nas células permanecem ligadas a moléculas de gordura e não ficam disponíveis para produzir toxicidade (MUKHERJEE et al., 2004).

O V pode ser detectado em quase todos os tecidos corporais após 21 dias de administração de uma droga contendo V, com a seguinte ordem de magnitude: osso > fígado = rim = baço > sangue = músculos > cérebro. O tempo de permanência é muito curto para o sangue, longo para os rins, testículos e fígado e muito longo para o osso. O tempo de eliminação do V varia entre 1 e 10 dias para tecidos moles e é de 14 dias para o osso. A principal via de excreção do V é a urina, com recuperação de 60 a 70% do V administrado intravenosamente após 2 semanas (AZAY et al., 2001). O V também é eliminado pela bile e pelas fezes (MUKHERJEE et al., 2004).

O V se tornou objeto de interesse entre nutricionistas desde a descoberta de que várias espécies marinhas tinham este metal como elemento essencial (MUKHERJEE et al., 2004). Ele é um metal de transição posicionado na tabela periódica junto com minerais essenciais como Cr, Mo, Mn e Fe, e, portanto, acredita-se que exibe comportamento bioquímico semelhante (AZAY et al., 2001). O V é um elemento presente na maioria das células dos mamíferos e, ao contrário do Ti e do Al, acredita-se que seja um elemento essencial (HEINEMANN et al., 2003; AZAY et al., 2001), apesar de nenhuma função biológica ter sido identificada (FOOD, 2001). A quantidade total de V no corpo humano é estimada em 100 µg, enquanto o consumo diário deste elemento varia de 10 a 60 µg (AZAY et al., 2001).

A carência de V em cabras induz aumento na taxa de abortamento, diminuição na produção de leite, alterações de taxas bioquímicas (aumento do nível de glicose no soro), inchaço das patas dianteiras e alterações esqueléticas das pernas dianteiras. A deficiência de V afeta também o metabolismo tireoidiano, diminuindo o tamanho da tireóide. O V é essencial também para outras espécies como galinhas e

ratos, nas quais os sintomas de deficiência incluem retardo do crescimento, dificuldade para reprodução, distúrbio no metabolismo de lipídios e inibição da atividade das bombas de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  nos rins, cérebro e no coração (MUKHERJEE et al., 2004). Os sintomas de sua deficiência em humanos nunca foram identificados (AZAY et al., 2001).

Recentemente, atenção considerável está sendo dada aos diversos efeitos farmacológicos e aos potenciais benefícios terapêuticos do V, com demonstrações de suas propriedades antidiabéticas, anti-hipertensivas e anticancerígenas (AZAY et al., 2001). Os usos farmacológicos do V incluem diminuição dos níveis de colesterol, triglicerídeos e glicose, efeitos diuréticos, efeitos anticarcinogênicos (câncer de mama, de fígado, leucemia), contração dos vasos sanguíneos, aumento da afinidade por oxigênio pelas hemoglobinas e mioglobinas, diminuição da pressão sanguínea em hipertensos e diminuição de apetite e de peso (podendo ser um possível agente terapêutico para a obesidade). O V pode também ser usado como indutor de aumento de massa muscular para melhorar a performance em atletas. O tratamento com V reduz a incidência de ocorrência de pedra nos rins em ratos. A administração de V normaliza a concentração de glicose no sangue de ratos diabéticos insulino-dependentes, mas não afeta a condição glicêmica de ratos não diabéticos. Existem relatos de que o V modula os níveis sanguíneos dos hormônios da tireóide e afeta o metabolismo da glicose e de lipídeos (MUKHERJEE et al., 2004).

As ações farmacológicas e fisiológicas do V têm sido investigada nos últimos anos. De especial interesse são as propriedades do tipo insulina que o V possui. Apesar desta ação ser conhecida desde o final do século 19, quando ele foi usado como remédio para todos os males, seu real potencial terapêutico somente se tornou claro recentemente. Pesquisas clínicas com V têm sido realizadas em pacientes com diabetes e os resultados sugerem que o V pode ter um papel importante na terapia auxiliar destes pacientes (HEINEMANN et al., 2003).

Como o selênio, inicialmente pensava-se que o V era um agente produtor de câncer. Atualmente ele se tornou um conhecido agente anticancerígeno, reduzindo o tamanho e a incidência de tumores. Uma suplementação diária de V, na concentração de 0,5 ppm na água, ofereceu considerável proteção contra câncer de mama em ratos. Nas últimas décadas, o V passou de um elemento levemente tóxico e carcinogênico, para um elemento essencial com propriedades antidiabéticas e

anticarcinogênicas (MUKHERJEE et al., 2004).

Evidências laboratoriais e epidemiológicas sugerem que o V tem papel importante na prevenção de doenças do coração. A taxa de morte por doenças cardíacas é menor em países com mais V no ambiente. No entanto, a concentração de V é baixa no ar e em águas naturais (mar e rios) (AHMED; BANERJEE, 1995).

Heinemann et al. (2003) examinaram a farmacocinética do V após a infusão de uma dose intravenosa única (90 ml) de uma solução comercial de albumina contendo grande quantidade de V (47,6 µg) em 5 voluntários saudáveis. Amostras de sangue e de urina foram colhidas antes e após a infusão e analisadas por espectrometria de absorção atômica. A concentração de V no sangue diminuiu rapidamente nas primeiras horas. Após 24 h a concentração caiu para 30% do valor imediatamente após a infusão. Depois disso a concentração de V no sangue diminuiu mais lentamente, se aproximando dos valores anteriores à infusão, após 31 dias da infusão. A principal via de eliminação de V injetado em humanos é a excreção urinária. Após 12 dias, 24,9 µg de V (52% da dose) foram recuperados na urina. Durante a interpretação do balanço da massa de V administrada deve-se considerar não somente a excreção urinária, mas também a quantidade de V que permanece no corpo. De acordo com a definição de distribuição de volume, a quantidade de V no corpo após 12 dias pode ser calculada, e é de 16,5 µg. Somado aos 24,9 µg recuperados na urina, o valor total seria de 41,4 µg. Assim, aproximadamente 13% da dose total (47,6 µg) não foram contados, possivelmente refletindo a quantidade excretada pelas fezes.

Azay et al. (2001) mediram, por espectrometria de absorção atômica, a quantidade de V no sangue de ratos após administração intravenosa de um agente antidiabético contendo sulfato de vanádio. Os autores observaram grande acúmulo de V nos tecidos. Após a administração de V numa dose de 3,025 mg/kg, a concentração de V no sangue diminuiu de 2,0 para 0,4 mg/l nas primeiras 5 h e de 0,4 para 0,035 mg/l em 60h. Depois de 60 h, a concentração diminuiu lentamente e uma média de 10 µg/l de V ainda foi detectada no sangue após 21 dias da administração da droga, indicando que o V é lentamente eliminado do corpo.

A administração de uma dose de 50 mg de V duas vezes por dia durante 4 semanas em pacientes com diabetes do tipo não-insulino-dependente foi bem tolerada, sem manifestações tóxicas. A suplementação de V na concentração de 0,5

a 1,5 mg/ml por 1 ano não mostrou nenhuma manifestação tóxica em ratos diabéticos (MUKHERJEE et al., 2004).

Woodman et al. (1984b) encontraram apenas um aumento transitório de V nos pulmões de macacos, sem acúmulo em nenhum dos órgãos estudados após 76 meses de implantação de próteses de liga Ti-6Al-4V. Os autores afirmaram que apesar do V ser potencialmente o mais tóxico dos três metais da liga, é improvável ocorrer toxicidade sistêmica pela liberação de V.

Por outro lado, a citotoxicidade induzida por V é bem documentada. O V pode impedir a atividade de diferentes ATP-ases, proteíno-quinases, ribonucleases e fosfatases, interferindo na mitose e na distribuição cromossômica. Ele inibe e/ou estimula a atividade de várias enzimas de DNA e RNA, induzindo uma série de efeitos mutagênicos e genotóxicos, apresentando um risco real de carcinogênese (MUKHERJEE et al., 2004; SEDARAT et al., 2001). O V é citotóxico para macrófagos e fibroblastos (SEDARAT et al., 2001) e pode se ligar e proteínas (ferritina), afetando sua distribuição e acúmulo no corpo humano.

Estudos em ratos mostram que após injeção intravenosa de V, o tecido ósseo contém os maiores níveis do metal, exceto no primeiro dia, quando os maiores níveis são observados nos rins (RAE, 1986). Lesões renais são observadas em estudos com animais (FOOD, 2001).

Os efeitos da intoxicação aguda e crônica por este elemento, quando absorvido em grandes quantidades, normalmente pela via respiratória, são bem documentados (HEINEMANN et al., 2003). A maior parte dos efeitos tóxicos relatados com relação ao V são irritação local dos olhos e do trato respiratório ao invés de efeitos tóxicos sistêmicos (MUKHERJEE et al., 2004).

Trabalhadores expostos ao V em pó exibem sintomas locais de irritação. Vários óxidos de V são citotóxicos para macrófagos pulmonares de coelhos, os quais têm papel essencial nos mecanismos de defesa pulmonar. O V altera várias vias de metabolismos intermediários e é um possível modulador fisiológico de várias fosfatases, o que pode ser o responsável pelo potente efeito do V nas funções renal e do miocárdio (WOODMAN et al., 1984b).

O envenenamento por V é um perigo industrial. Cientistas ambientais declararam que o V é um poluente químico potencialmente perigoso que pode levar a destruição total de plantações, colheitas e do sistema de agricultura como um todo. Grandes

quantidades de V estão presentes em combustíveis fósseis como o petróleo bruto, óleos combustíveis e carvão. A queima destes combustíveis libera V no ar, que então se deposita no solo. Em caso de envenenamento por V os sintomas são: depressão nervosa, tosse, vômito, diarreia, anemia e aumento de risco de câncer de pulmão, que às vezes é fatal (AHMED; BANERJEE, 1995).

Além do uso terapêutico intencional do V, sua administração acidental pode ocorrer devido a sua presença como contaminante em soluções para infusão. Elevados níveis de V (0,15 – 0,4 µg/l) foram observados em pacientes que se submeteram à cirurgia cardíaca quando comparados com doadores de sangue saudáveis (0,023 – 0,108 µg/l). A razão para isso foi que os pacientes estavam recebendo soluções intravenosas de albumina contendo V em concentrações variando de 1,1 a 677 µg/l (HEINEMANN et al., 2003).

A diferença entre a dose essencial e a dose tóxica é pequena, por isso o V é classificado como altamente tóxico entre os elementos nutricionalmente necessários (WOODMAN et al., 1984b). A dose letal do V é altamente dependente da espécie, idade e hábitos alimentares. Em ratos, a dose letal é de 0,15 m mol V/kg e em camundongos é de 0,2 a 0,3 m mol V/kg (MUKHERJEE et al., 2004).

Segundo Mukherjee et al. (2004), a dose diferencia o remédio do veneno e o mesmo é verdade para o V. Não existe evidência definitiva que a deficiência de V prejudique as funções biológicas em humanos. Ao contrário, fica claro que o elemento é um agente tóxico e cuidado deve ser tomado durante a suplementação.

### 3 ESTADO DA ARTE

A cada ano aumenta o número de pesquisas sobre mini-implantes ortodônticos. Os artigos analisam a metodologia de inserção e remoção, possíveis complicações, espessura e qualidade do tecido ósseo hospedeiro, formato do mini-implante, carregamento imediato, biomecânica de ativação e relatos sobre a utilização clínica.

Baumgaertel et al. (2008) notaram que apesar da ancoragem com mini-implantes ter se tornado um conceito popular nos últimos anos, o sistema tem sido usado de forma rotineira somente em universidades. Os autores concluíram que isso ocorre devido à carência de informações para a prática privada. Assim, os autores escreveram um artigo com os conceitos básicos da ancoragem com mini-implantes para o ortodontista clínico, apresentando suas indicações e casos clínicos de correções no sentido ântero-posterior e vertical, preparo pré-protético, movimento dentário individual e tratamento de dentições mutiladas. Além disso, foram discutidos critérios para a seleção do local de inserção, o protocolo de inserção, as principais diferenças entre mini-implantes auto-perfurantes e auto-rosqueáveis e as possíveis complicações durante a utilização de mini-implantes para ancoragem ortodôntica.

Kim et al. (2007b) publicaram um artigo apresentando um novo sistema de confecção de guias cirúrgicos para o correto posicionamento de mini-implantes ortodônticos na região posterior da maxila. Imagens de tomografia computadorizada do tipo “cone-beam” são empregadas para construir réplicas de modelos dentários. Sobre estas réplicas são fabricados os guias cirúrgicos que são utilizados clinicamente para a inserção dos mini-implantes, facilitando a perfuração prévia com broca e permitindo um posicionamento preciso do mini-implante em locais anatomicamente complexos. As indicações e possíveis complicações do método foram discutidas pelos autores. Neste mesmo ano, Kim et al. (2007a) também publicaram um artigo relatando um método seguro, conveniente e rápido para a remoção dos mini-implantes ortodônticos.

Kravitz e Kusnoto (2007) analisaram os riscos e complicações possíveis que ocorrem durante a utilização de mini-implantes ortodônticos, as quais devem ser de conhecimento tanto do ortodontista como do paciente. As complicações podem

aparecer durante a inserção do mini-implante (trauma ao ligamento periodontal, à raiz dentária, a nervos e a vasos sanguíneos, enfisema subcutâneo, perfuração nasal ou do seio maxilar, deformação ou fratura do mini-implante), após o carregamento ortodôntico (perda de ancoragem, migração do mini-implante, cobertura da cabeça do mini-implante por tecido mole, ulceração, inflamação e infecção do tecidos moles, peri-implantite) e durante a remoção do dispositivo (fratura do mini-implante, osseointegração parcial). O conhecimento apropriado da técnica de colocação, densidade óssea, carregamento ortodôntico, condições do tecido mole peri-implantar, estruturas anatômicas da região e cuidados pós-operatórios pelo paciente são imperativos para a segurança do paciente e para o sucesso do mini-implante.

Uma possível complicação durante o emprego de mini-implantes no tratamento ortodôntico é a deglutição dos mini-implantes ou de dispositivos utilizados durante a inserção e remoção dos mesmos. Corpos estranhos pontiagudos engolidos acidentalmente podem se alojar no estômago. Choi et al. (2007) estudaram em cães os efeitos da ingestão de mini-implantes e mandris de inserção. Os autores avaliaram radiografias de 10 cães que engoliram 1 mini-implante e 1 mandril. Todos os mini-implantes e 8 mandris foram espontaneamente expelidos em até 7 dias. Os autores ressaltaram que são necessárias mais investigações para determinar se estes resultados seriam semelhantes em humanos.

Kang et al. (2007) estudaram a espessura do tecido ósseo disponível no palato para colocação segura de mini-implantes. Tomografias computadorizadas foram tomadas de 18 pacientes adultos e a espessura da região mediana do palato foi medida em 80 diferentes pontos. A região palatina mediana a 1 mm da sutura palatina mediana teve a maior espessura óssea, diminuindo gradativamente em direção lateral e posterior. Os autores construíram mapas com a espessura média do osso do palato para facilitar a visualização dos locais para inserção e a seleção do comprimento do mini-implante. Porém, devido às grandes variações individuais, os autores recomendam que tomografias computadorizadas de cada paciente sejam empregadas para o planejamento de cada caso.

Ono et al. (2008) investigaram a espessura do osso cortical na região vestibular mesial e distal do primeiro molar, onde mini-implantes são freqüentemente inseridos. Tomografias computadorizadas foram tomadas de 43 pacientes com mini-implantes

colocados no osso alveolar da região posterior. A média de espessura do osso cortical variou de 1,09 a 2,12 mm na maxila e de 1,59 a 3,03 mm na mandíbula. O osso cortical foi mais fino nas mulheres do que nos homens. Os autores observaram que a mandíbula sempre tem espessura suficiente de cortical óssea para colocação de mini-implantes, enquanto na maxila existem locais com espessura insuficiente, principalmente nas mulheres.

Park et al. (2008) avaliaram a densidade do osso alveolar e basal da maxila e da mandíbula em 63 tomografias computadorizadas. A densidade do osso cortical e medular foi medida na região de incisivos, caninos, pré-molares, molares, tuberosidade maxilar e área retromolar inferior. A densidade do osso cortical na maxila variou entre 810 e 940 unidades Hounsfield (UH) no osso alveolar, exceto na tuberosidade maxilar (443 UH por vestibular e 615 UH por palatina), e entre 835 e 1113 UH no osso cortical basal, exceto na tuberosidade (542 UH). A densidade do osso cortical na mandíbula variou entre 800 e 1580 UH no osso alveolar e 1320 e 1560 UH no osso basal. A maior densidade óssea na maxila foi observada na região de caninos e pré-molares. A tuberosidade maxilar apresentou a menor densidade óssea. A densidade do osso cortical foi maior na mandíbula do que na maxila e mostrou um aumento progressivo dos incisivos para a área retromolar. Estes dados fornecem informação importante para a seleção do local de inserção de mini-implantes e do tipo de mini-implante a ser utilizado.

Chen et al. (2008) compararam a influência de diferentes tipos de mini-implantes na biomecânica e no tecido ósseo adjacente. Cinquenta e seis mini-implantes de liga de Ti foram colocados por vestibular na maxila e na mandíbula de cães. Metade dos implantes eram auto-perfurantes e a outra metade era auto-rosqueável. Uma força constante de aproximadamente 200 gf foi aplicada por 9 semanas. Os valores máximos de torque de inserção e remoção foram medidos. A taxa de sucesso foi maior no grupo de mini-implantes auto-perfurantes (93%) do que no grupo de mini-implantes auto-rosqueáveis (86%). Valores maiores de torque de inserção, torque de remoção e porcentagem de contato osso-implante foram observados no grupo auto-perfurante, tanto na maxila quanto na mandíbula. Uma tendência de fratura foi observada no grupo auto-perfurante. Como os mini-implantes auto-perfurantes geram maior ancoragem óssea, eles são recomendados para uso na maxila e em áreas da mandíbula com osso cortical fino.

A possibilidade de carregamento imediato diminuiu o tempo de espera para utilização dos mini-implantes. No entanto, para o sucesso clínico do carregamento imediato, uma forte fixação inicial no osso (estabilidade primária) é necessária. Dilek et al. (2008) mediram o torque de inserção, a estabilidade primária e o torque de remoção de mini-implantes projetados para o carregamento imediato. Mini-implantes com diferentes comprimentos e diâmetros foram inseridos em fêmur bovino. Os autores criaram uma tabela com os valores de estabilidade primária e seus correspondentes torques de inserção e remoção, para que o dentista possa consultar e decidir pelo valor da estabilidade primária alcançada clinicamente, se um dado mini-implante pode ser carregado imediatamente. Segundo os pesquisadores, os mini-implantes somente podem ser carregados imediatamente se os valores de estabilidade primária estiverem entre - 8 e + 9 unidades do Periotest.

Owens et al. (2007) avaliaram a estabilidade de mini-implantes e a movimentação dentária em relação ao tempo de cicatrização, quantidade e local de aplicação de força. O segundo pré-molar de cães foi retraído utilizando mini-implantes como ancoragem. Na maxila, o efeito do carregamento tardio em reação ao carregamento imediato foi testado com força constante de 25 gf. Na mandíbula, o efeito da magnitude da força foi testado (25 e 50 gf). A taxa de sucesso dos mini-implantes foi de 93% sem diferença significativa quanto ao tempo, quantidade, local de aplicação da força e saúde do tecido peri-implantar. Os segundos pré-molares superiores e inferiores se moveram  $3,3 \pm 1,0$  mm e  $3,8 \pm 1,3$  mm, respectivamente. Não houve diferença estatística significativa na quantidade de movimento dentário entre carregamento imediato e tardio, entre 25 e 50 gf e entre maxila e mandíbula. A conclusão foi que o carregamento imediato com forças leves (25 e 50 gf) pode ser realizado com alta taxa de sucesso, produzindo quantidade relevantes de movimento ortodôntico.

Serra et al. (2007) compararam a qualidade da fixação óssea de mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V inseridos em coelhos e submetidos ao carregamento imediato com força de 1 N, com mini-implantes não carregados. O torque de remoção foi medido após 1, 4 e 12 semanas de cicatrização e não houve diferença significativa entre os valores de 1 e 4 semanas, tanto para o grupo com carga quanto para o grupo sem carga. Entretanto, após 12 semanas, os valores de torque de remoção aumentaram, sendo maior no grupo sem carga. Os autores concluíram que

o carregamento imediato diminuiu a fixação óssea dos mini-implantes, quando comparado ao grupo sem carga, mas não comprometeu a estabilidade.

Freire et al. (2007) avaliaram a resposta óssea de mini-implantes de 6 e 10 mm de comprimento carregados após vários períodos de cicatrização. Setenta e seis mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V foram colocados na região de pré-molares e molares de cães. Os períodos de cicatrização foram de 0 dias (carregamento imediato), 1 semana e 3 semanas e os mini-implantes foram carregados com 250 gf por 12 semanas. A taxa de sucesso foi de 100% para o grupo controle (sem carga), 88,9% para os mini-implantes experimentais de 10 mm e de 66,67% para os mini-implantes experimentais de 6 mm. Todos os mini-implantes que falharam apresentaram inflamação tecidual e foram perdidos após a colocação da mola. O grupo controle apresentou os eventos clássicos da cicatrização óssea. Os grupos experimentais mostraram morfologia de osso maduro após 12 semanas, independente do período de cicatrização prévio ao carregamento. A taxa de contato osso-implante não foi diferente entre os grupos. Em conclusão, o carregamento imediato de baixa intensidade não afeta a performance dos mini-implantes.

Garfinkle et al. (2008) estudaram a taxa de sucesso, a estabilidade e a percepção de pacientes adolescentes submetidos ao tratamento ortodôntico com extração de pré-molares e ancoragem com mini-implantes. Treze pacientes receberam 8 mini-implantes por vestibular no processo alveolar. Um lado foi carregado imediatamente com 250 gf e o lado contra-lateral foi carregado de 3 a 5 semanas depois. A taxa de sucesso dos mini-implantes carregados imediatamente e tardiamente foi de 80,0% e 80,95%, respectivamente, sem diferença significativa entre si. No entanto, estas taxas foram significativamente maiores do que a taxa de sucesso dos mini-implantes controle (sem carga) (60,98%). A principal motivação dos pacientes para o tratamento com mini-implantes foi a possibilidade de evitar o uso do arco extra-bucal. Numa escala de 0 a 100 os pacientes indicaram uma média de 54,77 para a quantidade de dor durante a colocação dos mini-implantes e de 27,10 para a dor durante a remoção. Os autores concluíram que os mini-implantes são uma forma de ancoragem previsível, efetiva e bem tolerada por adolescentes. O tempo de espera para a aplicação da força e a quantidade de força aplicada não aumentaram a quantidade de falha dos mini-implantes, sugerindo que a força ortodôntica pode ser aplicada imediatamente aos mini-implantes.

Arcuri et al. (2007) revisaram 5 anos de utilização clínica de mini-implantes palatinos para ancoragem ortodôntica (Straumann Orthosystem). A amostra constou de 14 pacientes adultos que necessitavam de tratamento ortodôntico para correção de malocclusão de Classe II, que utilizaram mini-implantes palatinos como forma de ancoragem. Não houve perfuração na mucosa nasal ou outra complicação cirúrgica em nenhum dos casos. Todos os mini-implantes se osseointegraram com sucesso, com exceção de 1, que foi perdido por deficiência de higienização. Dois mini-implantes tiveram que ser substituídos porque a força da língua interferiu na osseointegração imediatamente após a cirurgia, sendo colocado um "splint" de resina para solucionar o problema. Em conclusão, os autores observaram que os mini-implantes palatinos são auxiliares eficientes para a ancoragem ortodôntica.

Carrillo et al. (2007a) avaliaram o efeito de diferentes magnitudes de força durante a intrusão de um segmento dentário (primeiro, segundo e terceiro pré-molares de cães) ancorado por mini-implantes. O grupo 1 recebeu força intrusiva constante de 50 gf na região anterior (primeiro pré-molar) e de 100 gf na região posterior (terceiro pré-molar). No grupo 2 as forças foram invertidas. Radiografias periapicais foram tomadas com intervalos de 14 dias para avaliar a quantidade de intrusão e de reabsorção radicular. Pequenas quantidades de reabsorção radicular (0,6 mm ou menos) foram observadas nos ápices. Quantidades significantes de intrusão foram obtidas no grupo 1 (2,0 mm anterior e 1,5 mm posterior) e na região anterior do grupo 2 (0,9 mm). Os autores concluíram que a intrusão de dentes ancorada em mini-implantes pode ser realizada utilizando forças leves (150 g) e que a distribuição da força tem um importante papel na determinação de quanto os dentes irão intruir.

No mesmo ano, Carrillo et al. (2007b) publicaram outro estudo avaliando a intrusão individual de dentes multi-radulares. Os autores empregaram forças de 50, 100 e 200 gf por dente e avaliaram radiograficamente a estabilidade dos mini-implantes, a quantidade de intrusão dentária e a quantidade de reabsorção radicular. A força de intrusão foi aplicada por 98 dias aos segundos, terceiros e quartos pré-molares de cães, com mini-implantes colocados na cortical óssea alveolar (vestibular e palatina). Apenas 1 dos 96 mini-implantes falhou. Quantidades significantes de intrusão, de 1,2 a 3,3 mm, foram obtidas após o período de aplicação de força, sem diferença estatística entre as forças empregadas. Reabsorções radulares no ápice

e na região de furca de 0,1 mm ou menos foram observadas. Conclui-se que forças de intrusão de 50 a 200 gf produzem quantidades clinicamente significantes de intrusão com pouca ou nenhuma reabsorção radicular, comprovando que mini-implantes são eficientes na ancoragem da intrusão de dentes multi-radulares.

Kuroda et al. (2007) compararam radiograficamente o resultado do tratamento de maloclusões de mordida aberta anterior severa pela intrusão de dentes posteriores com ancoragem esquelética, com os resultados obtidos por cirurgia ortognática, pois em adultos a maloclusão de mordida aberta normalmente é tratada com o reposicionamento cirúrgico da maxila e/ou da mandíbula. Nos pacientes tratados cirurgicamente, os incisivos foram significativamente extruídos (4,6 mm). Não houve diferença significativa entre os dois tipos de tratamento nos quesitos diminuição da altura facial (4,0 e 3,8 mm) e aumento da sobremordida (6,8 e 7,0 mm). A conclusão foi que a intrusão de molares com ancoragem esquelética é mais simples e útil do que a cirurgia ortognática no tratamento de pacientes com mordida aberta anterior severa.

Benson et al. (2007) compararam a efetividade clínica de mini-implantes palatinos utilizados como método de reforço de ancoragem durante o tratamento ortodôntico, com a ancoragem extra-bucal convencional. Pacientes ortodônticos com idades entre 12 e 39 anos, com maloclusão Classe II e com necessidade de ancoragem absoluta, foram divididos aleatoriamente em dois grupos e receberam um mini-implante palatino ou um arco extra-bucal. O principal objetivo foi comparar o movimento mesial dos molares e a posição dos incisivos nos dois grupos, no início (T1) e no final (T2) do reforço de ancoragem. Foram observadas diferenças significantes entre T1 e T2 no grupo com mini-implantes para a posição dos incisivos centrais superiores, molares superiores e molares inferiores. Também foram observadas diferenças entre T1 e T2 no grupo com arco extra-bucal para as posições de incisivos centrais inferiores, molares superiores e molares inferiores. Todos os pontos esqueléticos e dentários se moveram mais em direção mesial no grupo com arco extra-bucal do que no grupo com mini-implantes. Esta mudança foi em média 0,5 mm mais para mesial nos molares inferiores e 1,5 mm mais para mesial nos molares superiores e na base mandibular. Os autores concluíram que mini-implantes palatinos são eficientes para a ancoragem no tratamento ortodôntico.

Em 2007, Gibbons e Cousley relataram um caso de uma mulher de 20 anos com

prognatismo mandibular, no qual mini-implantes foram utilizados para a fixação maxilo-mandibular trans-operatória e depois para tração elástica pós-operatória.

Motoyoshi et al. (2007) avaliaram a taxa de sucesso do uso de mini-implantes em pacientes adolescentes, se um período de latência é necessário e qual é o valor ótimo de torque de inserção para melhorar a taxa de sucesso. Cinquenta e sete pacientes (11,7 a 36,1 anos) tiveram 169 mini-implantes ortodônticos inseridos. Foi considerado sucesso quando o mini-implante suportou o carregamento ortodôntico por 6 meses ou mais, sem apresentar mobilidade. A taxa de sucesso foi de 63,8% no grupo de adolescentes com carregamento precoce (período de latência de menos de 1 mês), de 97,2% no grupo de adolescentes com carregamento tardio (período de latência de 3 meses) e de 91,9% no grupo de adultos. Apesar de um valor ótimo de torque de inserção não ter sido definido, um período de latência de 3 meses antes do carregamento foi recomendado para melhorar a taxa de sucesso de mini-implantes colocados no processo alveolar de pacientes adolescentes.

Park et al. (2007) relataram um caso clínico de uma paciente com protusão labial e leve apinhamento que teve os dentes anteriores unidos por lingual e retraídos com elásticos em cadeia ancorados em mini-implantes, sem o uso de bráquetes e fios ortodônticos. Após o fechamento dos espaços foram colados bráquetes para o detalhamento do posicionamento individual dos dentes. Os autores salientam que a colocação de mini-implantes é uma forma de utilizar aparelhos simples e estéticos para retrair dentes anteriores, diminuindo o tempo que o paciente utilizará o aparelho ortodôntico fixo.

Observando a carência de estudos sobre a corrosão de dispositivos ortodônticos, House et al. (2008) publicaram um trabalho revisando os artigos já publicados sobre o tema, enfocando as implicações nas propriedades mecânicas, na performance clínica e na saúde do paciente, relacionadas com a corrosão. Porém, foi avaliada a degradação de bráquetes, tubos, bandas e fios ortodônticos, não sendo levada em conta a corrosão de mini-implantes ortodônticos. Além disso, somente foi dada ênfase aos efeitos da liberação de Ni para o organismo, não havendo discussão sobre os elementos constituintes das demais ligas empregadas.

Após a avaliação destes estudos recentes, observamos que ainda existia uma carência de estudos relacionados à liberação de íons metálicos por mini-implantes e seus possíveis efeitos colaterais locais e sistêmicos. O conhecimento atual sobre

liberação de íons é baseado nos estudos com placas, parafusos, implantes dentários e, principalmente, próteses articulares, os quais relatam quantidades significantes de corrosão dos dispositivos com conseqüente liberação de íons metálicos.

Em 2008, Virtanen et al. revisaram os aspectos de corrosão mais relevantes para a aplicação clínica de implantes de liga (aço inoxidável, ligas de Co e ligas de Ti), apresentando os modos especiais de corrosão que ocorrem nestes implantes. A resistência de diferentes biomateriais contra os tipos mais comuns de corrosão (por pite, em fendas e por atrito) foram comparadas, juntamente com observações de liberação de íons metálicos. Os tópicos foram introduzidos sob o ponto de vista da Ciência dos Materiais e depois colocados no contexto da medicina e da experiência clínica.

Goodman et al. (2006) observaram que partículas de desgaste são liberadas constantemente durante a vida útil de próteses de reposição total de articulações. As células mesenquimais indiferenciadas e as células osteoprogenitoras, ambas precursoras dos osteoblastos, são profundamente afetadas pelas partículas de desgaste. A reação destas células às partículas é crítica tanto para a osseointegração inicial do implante quanto para a regeneração do tecido ósseo hospedeiro. Partículas menores do que 5  $\mu\text{m}$  podem ser fagocitadas por osteoblastos, como potenciais efeitos adversos na viabilidade, proliferação e função celular. O efeito específico é dependente da composição da partícula, da dose e do tempo. Partículas metálicas em doses não tóxicas estimulam a liberação de fatores pró-inflamatórios, inibindo marcadores de formação óssea e são capazes de estimular reabsorção óssea mediada por osteoclastos.

Não é recomendado misturar diferentes metais em dispositivos ortopédicos, pois num acoplamento, o metal menos nobre estará mais propenso a sofrer corrosão galvânica. Hol et al. (2008) avaliaram a corrosão devido ao atrito das áreas de contato entre parafusos e placas de Ti e de aço inoxidável, empregados para fixação interna de fraturas ósseas. As placas foram fixadas em um material que simulava o tecido ósseo, imersas em solução de soro sanguíneo ou solução salina e sujeitas a forças de tração e compressão. Foram avaliadas a perda de peso e a liberação de Ti, Cr, Ni e Mo nos diferentes meios. Os autores observaram um efeito significativo do meio de imersão, mas não houve efeito marcando devido à mistura dos metais. Os parafusos e as placas de Ti sofreram maior corrosão no soro sanguíneo do que

na solução salina, enquanto o oposto ocorreu para o aço inoxidável. A combinação de placas e parafusos de materiais diferentes não causou aumento de perda de peso ou aumento da liberação de íons metálicos quando comparado ao material isolado, indicando segurança para o uso clínico.

Atualmente são realizadas pesquisas com o objetivo de diminuir a liberação de íons metálicos pelos biomateriais, seja por modificações nos elementos de liga utilizados, por deposição de coberturas na superfície da liga ou por alterações no tratamento de superfície das ligas.

Devido à preocupação com os possíveis efeitos tóxicos relacionados à liberação de íons metálicos por biomateriais, novas ligas sem Al e V estão sendo desenvolvidas. Uma nova geração de ligas de Ti tem sido desenvolvida, como por exemplo, a liga Ti-6Al-7Nb, que emprega o Nb como estabilizador da fase beta. Milosev et al. (2008) estudaram a composição e a estrutura do óxido superficial da liga Ti-6Al-7Nb. O óxido consiste predominantemente de  $TiO_2$ , mas contém pequenas quantidades de  $TiO$  e  $Ti_2O_3$ . Óxido de alumínio ( $Al_2O_3$ ) e óxidos de nióbio ( $Nb_2O_5$ ,  $NbO$  e/ou  $NbO_2$ ) são incorporados ao  $TiO_2$  quando a liga é imersa em solução fisiológica de Hank, aumentando a resistência a corrosão da liga Ti-6Al-7Nb em condições fisiológicas.

Okazaki e Gotoh (2005) observaram que a quantidade de Ti liberada pela liga Ti-15Zr-4Nb-4Ta é menor do que aquela liberada pelas ligas Ti-6Al-4V e Ti-6Al-7Nb. Além disso, a quantidade de Zr+Nb+Ta liberada é menor do que a liberação de Al+Nb ou Al+V. Quando Zr, Nb, Ta e Pd são adicionados a ligas de Ti os óxidos resultantes ( $ZrO_2$ ,  $Nb_2O_5$ ,  $Ta_2O_5$  e  $PdO$ ) fortalecem o filme de  $TiO_2$  que se forma sobre as ligas de Ti. Sendo assim, a liga Ti-15Zr-4Nb-4Ta com 0,2% de Pd exhibe melhores propriedades de imersão do que as ligas Ti-6Al-4V e Ti-6Al-4Nb, inibindo a liberação de íons, além de apresentar excelente biocompatibilidade, sendo considerada uma liga mais vantajosa para implantes de longo prazo.

Zhou et al. (2005) compararam a resistência à corrosão, ao desgaste e a biocompatibilidade de ligas de Ti-Ta (com conteúdo de Ta de 10, 30 e 70 % em massa), do Ti cp e a da liga Ti-6Al-4V. Nas ligas de Ti-Ta, o óxido superficial formado por  $TiO_2$  reforçado com  $Ta_2O_5$  mostrou-se mais estável, resultando em aumento da resistência à corrosão com o aumento do conteúdo de Ta. Todas as ligas de Ti-Ta foram consideradas atóxicas, assim como o Ti cp. Os resultados dos

experimentos demonstraram que as ligas Ti-Ta apresentam excelente resistência à corrosão e biocompatibilidade, melhores ou similares à liga Ti-6Al-4V e ao Ti cp, sugerindo seu potencial promissor para aplicações biomédicas.

Karayan et al. (2008) estudaram a resistência à corrosão das ligas Ti-8Ta-3Nb e Ti-10Ta-10Nb comparando com o Ti cp e a liga Ti-6Al-4V. A liga Ti-8Ta-3Nb exibiu menor resistência à corrosão do que o Ti cp e do que as outras ligas. O aumento dos elementos de adição Ta e Nb ao titânio melhorou a resistência à corrosão fazendo com que o óxido superficial da liga Ti-10Ta-10Nb tivesse propriedades superiores ao óxido da liga Ti-8Ta-3Nb.

Türkan et al. (2006) recobriram a liga Co-Cr-Mo, comumente usada em próteses de quadril e de joelho, com TiN pela técnica de deposição física de vapor. A microestrutura e a espessura da camada de TiN foram estudadas, assim como sua adesão ao substrato. Um teste de imersão estático foi feito para avaliar a efetividade da cobertura de TiN na prevenção da dissolução de íons metálicos. Os resultados mostraram que a presença da cobertura de TiN preveniu a liberação de íons Co e Cr da liga Co-Cr-Mo, enquanto Co ( $0,63 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) foi dissolvido do material sem cobertura. O nitreto de titânio (TiN) é muito utilizado em dispositivos médicos e biomateriais metálicos devido a sua grande inércia em fluidos corpóreos corrosivos e se mostrou uma barreira efetiva para reduzir a liberação de íons pela liga Co-Cr-Mo.

Liu et al. (2007) compararam a resistência à corrosão de coberturas de Ti/TiN de múltiplas camadas e de camada única depositadas sobre a superfície de bráquetes ortodônticos de NiTi expostos à saliva artificial. A cobertura em camadas múltiplas de Ti/TiN exibiu maior resistência à corrosão, menor porosidade e menor liberação de íons metálicos durante o período de imersão de 720 h.

Goldberg e Gilbert (2004) compararam o comportamento mecânico e eletroquímico dos óxidos superficiais das ligas Co-Cr-Mo e Ti-6Al-4V passivadas com ácido nítrico ou cobertos com TiN/AIN. O óxido da liga Co-Cr-Mo foi mais resistente e teve maior adesão interfacial, sendo mais resistente à fratura do que o óxido da liga Ti-6Al-4V. Se não danificado, o óxido da liga Ti-6Al-4V reduz a dissolução em uma maior variedade de potenciais do que o óxido da liga Co-Cr-Mo, tornando-a mais resistente à corrosão. A cobertura TiN/AIN teve maior dureza e módulo de elasticidade do que a dureza das ligas Co-Cr-Mo e Ti-6Al-4V. Ela foi menos susceptível à fratura, teve maior adesão interfacial e foi melhor barreira

contra difusão de íons do que os óxidos superficiais das ligas Co-Cr-Mo e Ti-6Al-4V. A cobertura promoveu aumento da resistência à corrosão e à fricção das ligas.

Biswas et al. (2008) estudaram a liga Ti-6Al-4V após a nitretação a laser. A microestrutura da superfície do material consiste de dendritas de TiN distribuídas em uma matriz alfa de Ti. A microdureza da superfície aumentou para 1142 VHN quando comparada à dureza de 260 VHN do substrato. O módulo de compressibilidade aumentou para 177 GPa quando comparado a 114 GPa do substrato. A resistência à corrosão por pite e a molhabilidade também foram significativamente melhoradas.

Coberturas de TiO<sub>2</sub> oferecem excelente resistência à corrosão e a hidroxiapatita (HA) oferece ótima biocompatibilidade. A combinação destas duas substâncias pode dar origem a implantes com boa resistência à corrosão e biocompatibilidade. Narayanan e Seshadri (2007) produziram três coberturas contendo TiO<sub>2</sub> and HA sobre a liga Ti-6Al-4V. A primeira continha somente o óxido TiO<sub>2</sub>. A segunda era formada por duas camadas, uma de TiO<sub>2</sub> e outra de contendo 50% de TiO<sub>2</sub> e 50% de HA. A terceira cobertura continha 3 camadas: uma de TiO<sub>2</sub>, uma contendo 50% de TiO<sub>2</sub> e 50% de HA e outra somente com HA. Estas três coberturas foram submetidas a testes de corrosão “in vitro”. Foi observado que a cobertura contendo somente o óxido teve a maior resistência à corrosão, seguida pela cobertura 2 e 3. A cobertura 2 ofereceu boa resistência à corrosão e melhor ligação osso-implante.

Tian et al. (2005) revisaram desenvolvimentos recentes sobre a modificação de superfícies de Ti e suas ligas por laser. Devido a sua alta coerência e direcionalidade, o feixe de laser pode ser focado na superfície metálica para fazer tratamentos como refundição, adição de elementos de liga na superfície e revestimento, que são usados para melhorar a resistência à corrosão e ao desgaste de ligas de Ti. A refundição superficial por laser é realizada utilizando um feixe de laser de alta potência para fundir a superfície da peça metálica. Esta superfície se solidifica rapidamente produzindo uma fina camada de martensita na superfície da liga de Ti e um filme de TiO<sub>2</sub> em sua região mais superficial, ambos tendo excelente resistência à corrosão e ao desgaste. Durante a adição superficial de elementos de liga por laser, materiais em pó (NiAl + ZrO<sub>2</sub>, Al + Nb, Si + Al, BN) ou gás (N) são colocados na superfície metálica e se fundem juntamente com a superfície do material durante a aplicação do laser. Reações químicas acontecem na zona de fundição e quando esta camada se solidifica, uma camada com elementos de liga

(TiAl<sub>3</sub>, TiAl, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, TiB, TiN) de 0,5 a 1 mm de espessura se forma na superfície do material, aumentando sua dureza e melhorando a resistência à corrosão. O revestimento por laser usa um feixe de laser desfocado para fundir um pó ou tela (Ni) sobre a superfície do titânio e suas ligas. O laser funde o material de revestimento formando uma ligação metalúrgica com o substrato. Há aumento da resistência à corrosão, desgaste e fadiga. Além disso, ainda existe a possibilidade de fabricar filmes bioativos (hidroxiapatita) na superfície das ligas de titânio para melhorar sua biocompatibilidade pelo método de deposição por ablação a laser.

Zaveri et al. (2008) trataram a superfície da liga Ti-6Al-4V com laser Nd:YAG sob várias condições para obter um óxido superficial resistente à corrosão. Amostras tratadas e controle foram expostas a três soluções (NaCl, solução de Hank e solução de Cigada) e analisadas. As amostras de Ti-6Al-4V tratadas com laser foram mais resistentes à corrosão do que as amostras controle em todas as soluções testadas. A topografia e a morfologia das superfícies foram analisadas por microscopia ótica e de força atômica. A resistência à corrosão aumentada das amostras tratadas com laser foi explicada pelos processos de fusão e oxidação em estado sólido, pela morfologia do óxido superficial e pela microestrutura da liga.

Latysh et al. (2006) desenvolveram um processo de fabricação que combina deformação plástica severa com o processo de forjamento de metais tradicional, produzindo um material com estrutura de grãos nanocristalinos. Este material com estrutura nanocristalina possui alta resistência à tração e à fadiga, preservando elevada ductilidade. O Ti cp é química e biologicamente mais compatível com os fluidos e tecidos humanos do que os outros materiais, mas o titânio com tamanho de grãos tradicional tem baixa resistência à fratura para ser utilizado em implantes que devem resistir a forças de torção (implantes ortodônticos) ou cargas pesadas (implantes ortopédicos de articulações). A resistência do Ti cp é menos da metade da resistência da liga Ti-6Al-4V que é mais usada para implantes médicos. Usando o método mencionado, a resistência do Ti cp com grãos nanocristalinos é aumentada, atingindo valores maiores do que aqueles para a liga Ti-6Al-4V convencional. Este processo cria implantes médicos resistentes o suficiente para suportar cargas pesadas sem fratura, resistente à corrosão e biocompatível com os tecidos e fluidos corpóreos, podendo permanecer no corpo humano por anos.

Saldaña et al (2006) determinaram a liberação “in vitro” de íons Ti e Al pela liga

Ti-6Al-4V antes e após tratamento de oxidação térmica. A concentração de ambos os íons foi menor após o tratamento. A quantidade de Al liberada pelas superfícies tratadas e não tratadas foi substancialmente menor que a quantidade de Ti, tanto antes quanto após o tratamento térmico da liga. Os íons Ti e Al afetaram a proliferação, atividade metabólica e diferenciação dos osteoblastos de forma dose-dependente. A citotoxicidade do Ti foi maior do que a observada para o Al. O Al aumentou significativamente o efeito deletério do Ti na diferenciação dos osteoblastos. O tratamento de oxidação térmica da liga Ti-6Al-4V resultou na formação de uma camada cerâmica externa de rutilo ( $\text{TiO}_2$ ), que aumentou a resposta de osteoblastos. Desta forma, o tratamento de oxidação térmica melhorou a biocompatibilidade da liga Ti-6Al-4V pela redução da liberação de íons Ti e Al, atenuando a interferência na diferenciação dos osteoblastos.

Cremasco et al. (2008) investigaram os efeitos de dois tipos de tratamento térmico (resfriamento em forno e resfriamento brusco em água) na resistência à corrosão da liga Ti-35Nb imersa em NaCl a 0,9%. O padrão microestrutural foi observado por microscopia eletrônica de varredura e difração de raios-x. Foi observado que o resfriamento brusco em água gerou um padrão microestrutural consistindo de uma fase alfa-martensita acicular que diminuiu e performance eletroquímica do material devido à tensão induzida pela transformação martensítica.

A quantidade de liberação de íons por um biomaterial e, conseqüentemente, seus efeitos colaterais, está relacionada ao seu tempo de permanência nos tecidos e ao tamanho do dispositivo. Isto torna os mini-implantes singulares em relação aos demais biomateriais inseridos no corpo humano, pois possuem tamanho reduzido e vida útil curta, enquanto que, de uma forma geral, os outros biomateriais têm maiores dimensões e são inseridos de forma definitiva.

Em virtude dos mini-implantes possuírem características diferentes em relação ao tamanho e ao tempo de permanência, o conhecimento atual sobre mini-implantes carece de informações sobre seu real potencial de liberação de íons. Torna-se imprescindível sanar esta dúvida para que se avalie a necessidade de propor mudanças nos procedimentos de tratamento de superfície ou alteração dos materiais empregados para sua confecção, visto que modificações em processos de fabricação que estão estabelecidos podem ter como conseqüência um aumento nos custos de produção, que se refletem no aumento do custo final do produto.

## 4 PROPOSIÇÃO

Devido ao fato dos mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V serem um sistema de recente utilização na ancoragem esquelética em Ortodontia, ainda existem dúvidas sobre sua funcionalidade, desempenho, influência nos tecidos e liberação de íons metálicos.

O objetivo deste trabalho foi realizar um experimento controlado em coelhos com a finalidade de investigar a ocorrência de liberação de íons metálicos por mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V quando utilizados por período de tempo prolongado (1, 4 e 12 semanas), mensurando a quantidade de íons metálicos (Ti, Al e V) no sangue e em tecidos distantes (rins, fígado e pulmões) dos coelhos.

Os resultados obtidos foram analisados à luz dos conhecimentos atuais e comparados entre si, a fim de estabelecer uma correlação entre o tempo de permanência dos mini-implantes ortodônticos no organismo e a quantidade de íons metálicos presente no sangue e nos tecidos distantes dos coelhos.

Após o período de experimentação, os mini-implantes ortodônticos foram removidos dos coelhos e observados ao microscópio eletrônico de varredura, com o objetivo de avaliar possíveis mudanças na morfologia de superfície ocasionadas pelo período de implantação.

Além disso, experimentos “in vitro” foram realizados por meio da imersão de mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V em solução de HCl a 0,05%, por período de tempo prolongado (1 a 12 semanas) utilizando duas metodologias distintas. Os resultados dos experimentos “in vitro” foram comparados entre si e correlacionados com os resultados dos experimentos “in vivo” para estabelecer a metodologia “in vitro” mais adequada para testar a liberação de íons metálicos por mini-implantes ortodônticos.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

No presente trabalho foram realizados experimentos “in vivo”, mediante a inserção de mini-implantes ortodônticos em coelhos, e “in vitro”, mediante a imersão de mini-implantes ortodônticos em solução de HCl a 0,05%.

### 5.1 EXPERIMENTO “IN VIVO”

O experimento “in vivo” foi realizado com o objetivo de avaliar a liberação de Ti, Al e V por mini-implantes ortodônticos de Ti-6Al-4V, por meio da mensuração da concentração destes elementos em diferentes tecidos e no sangue dos coelhos.

#### 5.1.1 MINI-IMPLANTES

Setenta e dois mini-implantes ortodônticos em forma de parafuso, com 2 mm de diâmetro, 6 mm de comprimento e cabeça sextavada (FIG. ), foram fornecidos pela empresa Conexão Sistemas de Prótese (SP, Brasil).



FIG. 32 Mini-implante ortodôntico de Ti-6Al-4V.

Os mini-implantes ortodônticos foram usinados a partir de barras da liga Ti-6Al-4V (titânio grau 5) (ASTM F-136, ISO 5832-3). Os procedimentos de limpeza incluíram lavagem com acetona em ultra-som por 5 minutos, lavagem em água destilada, secagem, passivação em ácido nítrico a 30% por 30 minutos em temperatura ambiente, lavagem em água destilada e secagem em estufa, de acordo com a norma ASTM F-86.

Nenhum tratamento de superfície foi realizado para modificar a rugosidade superficial dos mini-implantes ou para melhorar os mecanismos de osseointegração (FIG. ). Em seguida os mini-implantes foram embalados e esterilizados por radiação de Co (25 kGv).

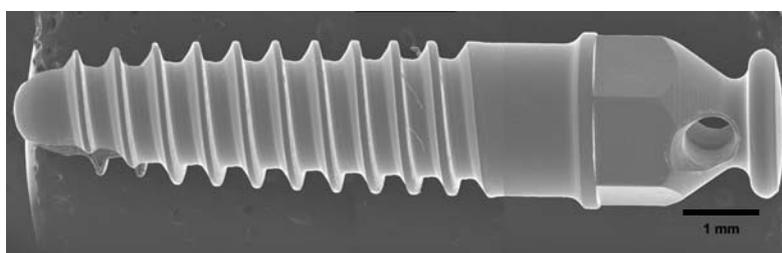


FIG. 33 Fotomicrografia por microscopia eletrônica de varredura da superfície de um mini-implante ortodôntico de Ti-6Al-4V.

### 5.1.2 ANIMAIS

Vinte e três coelhos machos brancos da raça Nova Zelândia, com 6 meses de idade e pesando aproximadamente 3 kgf foram selecionados como modelo animal. A utilização de coelhos neste tipo de estudo é largamente difundida (LIU et al., 2005; WENNERBERG et al., 2004; COSTA, 1999; JOHANSSON et al., 1998; EGENI et al., 1996; LUGOWSKI et al., 1991; LODDING et al., 1990; ROBERTS et al. 1989; ROBERTS et al. 1984; GRAY et al., 1983) devido à correlação existente entre a fisiologia deste animal com a fisiologia dos humanos (ROBERTS et al., 1989). Todos os procedimentos obedeceram às recomendações éticas e legais especificadas para o cuidado e uso de animais de laboratório (ILAR, 1996; COBEA, 1995). O experimento "in vivo" foi realizado no biotério de experimentação animal da Fundação Oswaldo Cruz. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da

Fundação Oswaldo Cruz. Todos os procedimentos operatórios foram realizados sob supervisão e orientação de um veterinário.

Os animais foram fornecidos pelo Centro de Criação de Animais de Laboratório da Fundação Oswaldo Cruz. Antes e durante o período experimental, os animais foram mantidos no biotério de experimentação animal da Fundação Oswaldo Cruz, em gaiolas individuais de aço inoxidável, posicionadas em estantes que forneciam temperatura entre 22 e 26 °C, ar filtrado e iluminação dia e noite (FIG. 34).



FIG. 34 Estante com gaiolas individuais, controle de temperatura e sistema de filtragem de ar.

As gaiolas foram forradas com raspas de madeira (maravalha), substituídas diariamente, propiciando condições favoráveis de higiene e preenchendo os requisitos para a saúde e o bem-estar dos animais. A alimentação foi constituída de ração apropriada (Nuvilab Coelhos, Nuvital Nutrients S/A, PR, Brasil) e água filtrada ad libidum (SMALLEY et al., 1988). A ração oferecida (Nuvilab Coelhos) é composta por uma mistura de milho, trigo, soja, aminoácidos, vitaminas e elementos minerais (Fe, Zn, Cu, I, Mn, Se, e Co), não existindo Ti, Al e V em seu conteúdo.

Os 23 animais foram aleatoriamente divididos em quatro grupos: grupo 1-S (n=6), grupo 4-S (n=6), grupo 12-S (n=6) e grupo controle (n=5). Cada grupo foi nomeado de acordo com o tempo de permanência dos mini-implantes, ou seja, no grupo 1-S os coelhos permaneceram com 4 mini-implantes de Ti-6Al-4V inseridos na

tíbia esquerda por uma semana (7 dias). De maneira semelhante, os coelhos do grupo 4-S permaneceram por quatro semanas (28 dias) com 4 mini-implantes inseridos na tíbia esquerda. Analogamente, no grupo 12-S, 4 mini-implantes foram mantidos por doze semanas (84 dias).

Em adição aos 18 coelhos experimentais, 5 coelhos que não receberam mini-implantes de Ti-6Al-4V serviram como grupo controle. Os animais do grupo controle foram mantidos nas instalações para animais por um período de tempo similar ao dos grupos experimentais (WOODMAN et al., 1984b), serviram como referência para determinar os níveis de titânio, alumínio e vanádio no sangue e nos tecidos distantes (rins, fígado e pulmões) e foram utilizados como parâmetro para comparação com os animais dos grupos de 1, 4 e 12 semanas.

### 5.1.3 TÉCNICA CIRÚRGICA

Em todos os procedimentos cirúrgicos os animais foram mantidos sob anestesia geral (WEHRBEIN et al., 1997; EGENI et al., 1996; SOUTHARD et al., 1995; WEHRBEIN; DIEDRICH, 1993; GUYMAN et al., 1980). Dezoito coelhos foram pré-anestesiados por inoculação via intramuscular da associação de cloridrato de tiletamina (5 mg/kg) e de cloridrato de zolazepam (5 mg/Kg). Em seguida foi posicionada uma máscara para inalação constante de oxigênio, isoflutano e halotano volátil a 2% (Fluothane, AstraZeneca do Brasil Ltda, SP, Brasil) através de um vaporizador calibrado, para manutenção da anestesia durante todo o procedimento cirúrgico (GUYMAN et al., 1980).

Após o efeito anestésico, o pêlo da superfície anterior da tíbia esquerda foi tricotomizado com um tosquiador elétrico (ROBERTS et al., 1984). O pêlo restante foi removido da região cirúrgica com uma gilete, a pele foi submetida à assepsia local com álcool 70% (JOHANSSON et al., 1998) e uma técnica asséptica foi mantida durante todo o procedimento cirúrgico (WEHRBEIN et al., 1997; BIANCO et al., 1996b; ROBERTS et a., 1984). Uma incisão superficial de 5 cm de comprimento foi feita no tecido mole ao longo do aspecto anterior da tíbia esquerda, seguindo a linha que vai do joelho à pata. O tecido muscular foi dissecado, expondo o tecido

ósseo. Cuidado foi tomado para evitar laceração do periósteo (BIANCO et al., 1996b; ROBERTS et al., 1984).

Uma sessão da tíbia, de aproximadamente 2,5 cm de comprimento, foi selecionada. Quatro perfurações, distando 5 mm entre si, foram preparadas no osso cortical, utilizando broca cirúrgica de 1,6 mm de diâmetro, com baixa velocidade de rotação (não excedendo 2000 rpm) (ROBERTS et al., 1984; TJELLSTRÖM et al., 1983), até que a porção medular fosse atingida (BIANCO et al., 1996b; GRAY et al., 1983). Irrigação profusa com solução salina isotônica em temperatura ambiente foi mantida durante os procedimentos de corte do osso cortical (WEHRBEIN et al., 1997; SMALLEY et al., 1988; ROBERTS et al., 1984; TJELLSTRÖM et al., 1983). Quatro mini-implantes estéreis foram inseridos em cada animal, com o auxílio de uma chave manual de inserção, nos orifícios previamente preparados (FIG. ). A porção do mini-implante em forma de parafuso foi inserida no osso cortical e a porção sextavada foi deixada para fora deste (GRAY et al., 1983). O periósteo, o tecido muscular e a pele foram suturados por camadas com fio de sutura absorvível (BIANCO et al., 1996b; GRAY et al., 1983).



FIG. 35 Mini-implantes ortodônticos inseridos no osso cortical da tíbia esquerda dos coelhos.

#### 5.1.4 OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS

Após uma semana, seis coelhos foram anestesiados e a eutanásia foi realizada por sangria (ROBERTS et al., 1984), por meio de injeção intracardíaca. O mesmo procedimento foi realizado após 4 e 12 semanas, com outros 12 coelhos. Os cinco

coelhos, que não tiveram mini-implantes inseridos, foram submetidos ao mesmo procedimento e usados como controle (TAB. 3).

TAB. 3 Relação dos grupos testados com número de animais, número de mini-implantes e tempo de permanência por grupo.

Grupo	Animais	Mini-implantes	Tempo
Controle	5 coelhos	0	0
1-S	6 coelhos	24	1 semana
4-S	6 coelhos	24	4 semanas
12-S	6 coelhos	24	12 semanas

Para cada coelho, 50 ml de sangue venoso foram coletados em uma seringa plástica, contendo 1 ml de heparina (Heparin, Cristalia, SP), com o objetivo de evitar a coagulação. Após a coleta, o sangue foi transferido para um tubo plástico que foi fechado, selado com “parafilm” e congelado a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  até a realização da análise. Dois tubos preparados sob condições idênticas, utilizando 50 ml de água Milli-Q e 1 ml de heparina, serviram como referência (branco) (SMITH et al., 1997).

Após a eutanásia, os rins, o fígado e os pulmões de cada coelho foram removidos, lavados em água destilada para remoção de pêlos, pesados, armazenados individualmente em potes plásticos, selados com “parafilm” e congelados a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 24 horas (LIU et al., 2005; LUGOWSKI et al., 1991; WOODMAN et al., 1984b). Em seguida, as amostras foram colocadas em estufa a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 24 horas para desidratação inicial, picotadas para facilitar a homogeneização e mantidos em estufa a  $60^{\circ}\text{C}$  por 7 dias, até a desidratação final (FIG. 36). Os potes foram selados com “parafilm” e armazenados em temperatura ambiente até a realização da análise.

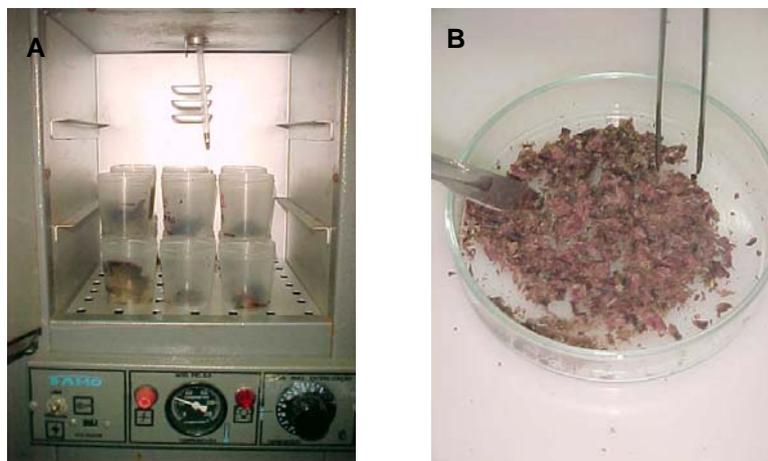


FIG. 36 (A) Tecidos em processo de desidratação inicial e (B) após a desidratação final.

### 5.1.5 ESPECTROMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA

Devido ao fato do titânio, alumínio e vanádio usualmente estarem presentes no sangue e nos tecidos em concentrações extremamente baixas, são necessários métodos analíticos altamente confiáveis para a detecção destes elementos. Dentre os vários métodos descritos na literatura, o procedimento mais usado é a espectrometria de absorção atômica (LIU et al., 2005; OKAZAKI et al., 2004; HEINEMANN et al., 2003; AZAY et al., 2001; SEDARAT et al., 2001; BROWNE; GREGSON, 2000; SMITH et al., 1997; BIANCO et al., 1996a; BIANCO et al., 1996b; HEINEMANN; VOGT, 1996; KELLER et al., 1985; WOODMAN et al., 1984b).

A espectrometria de absorção atômica com forno de grafite permite a detecção de baixas quantidades (SEDARAT et al., 2001), pois aumenta a sensibilidade aos metais (KELLER et al., 1985). Sendo assim, as amostras de sangue, rins, fígado e pulmões foram analisadas para titânio, alumínio e vanádio por espectrometria de absorção atômica com forno de grafite e vaporização eletrotérmica, utilizando o espectrofotômetro da marca AAS ZEEnit® 60 com auto-dosador MPE 60z (CGS Analytical Instrumentation Ltda, SP, Brasil). Os parâmetros do espectrofotômetro de absorção (corrente da lâmpada, abertura, condições de atomização, comprimento de onda, correção de radiação de fundo) foram ajustados para cada elemento.

Por causa dos baixos níveis de íons metálicos presentes nas amostras, importantes procedimentos de controle de qualidade descritos na literatura foram aplicados para evitar contaminação das amostras (SALDAÑA et al., 2006; LIU et al., 2005; OKAZAKI; GOTOH, 2005; SMITH et al., 1997; LUGOWSKI et al., 1991; KELLER et al., 1985; WOODMAN et al., 1984b). Estas medidas incluem o uso de reagentes e soluções-padrão de alta pureza, procedimentos rigorosos de limpeza e desinfecção de utensílios plásticos e de vidro ( $\text{HNO}_3$  a 5%), pré-concentração dos analíticos nas amostras; controle de qualidade de medição e realização das medições em triplicata (FRISKEN et al., 2002; AZAY et al., 2001). Além disso, para evitar a contaminação vinda da atmosfera durante o processo de digestão ácida, foi realizada a digestão em alta pressão com recipiente fechado. Esta abordagem é efetiva, com baixos valores de medições nos brancos (GODAL et al., 1995).

Para as amostras de sangue, 2 ml foram colhidos, colocados em tubos de vidro,

pesados e colocados em estufa a 60 °C por 72 h. Dois tubos foram usados como referência (brancos), utilizando 2 ml da solução preparada com 50 ml de água Milli-Q e 1 ml de heparina, sendo submetidos a todos os passos da análise. Em seguida, 2 ml de HNO<sub>3</sub> a 65% foi adicionado a cada tubo, que foram fechados com tampa com rosca, deixados em processo de digestão sob pressão por 24 h e colocados em banho-maria a 60°C por 4 h para o término da digestão. A solução obtida foi diluída para 10 ml por adição de água Milli-Q. Todas as amostras foram mantidas congeladas até sua análise. Os procedimentos empregados foram os mesmos utilizados por Liu et al. (2005); Egeni et al. (1996); Ahmed e Banerjee (1995); Godal et al. (1995); e Keller et al. (1985). Cada amostra resultante do processo descrito foi medida em triplicata, gerando três medições para cada coelho e totalizando um N de 15 para o grupo controle e de 18 para os grupos experimentais.

Duas amostras de 0,5 gf (peso seco) de cada amostra de rins, fígado e pulmões foram pesadas, em balança digital de precisão. Para garantir a precisão e a confiabilidade do método e a pureza dos reagentes utilizados, os mesmos procedimentos de preparo das amostras dos tecidos foram realizados utilizando-se uma amostra certificada (DORM-2 Dogfish muscle, Canadá), a qual possui concentrações conhecidas de íons metálicos. Além disso, dois tubos vazios foram utilizados como referência (brancos) e submetidos a todos os passos da análise. Os tubos foram levados a uma mufla a 400 °C durante 4 dias para que as amostras fossem calcinadas, resultando na remoção de parte orgânica dos tecidos. Aos pós resultantes foi adicionado 2 ml de ácido nítrico (HNO<sub>3</sub>) a 65% (LIU et al., 2005; EGENI et al., 1996; GODAL et al., 1995; KELLER et al., 1985). Os tubos foram fechados com tampa com rosca, a solução foi levemente agitada para homogeneizar e os tubos permaneceram em processo de digestão sob pressão por 24 h (FIG. ). Após este período os tubos foram colocados em banho-maria a 60°C por 4 h para o término da digestão. Uma solução cristalina foi obtida, a qual foi diluída para 10 ml por adição de água Milli-Q. As amostras foram mantidas congeladas até a análise. Cada amostra resultante do processo descrito foi medida em triplicata, gerando seis medições para cada tecido e totalizando um N de 30 para o grupo controle (5 coelhos) e de 36 para os grupos experimentais (6 coelhos).

Para o ajuste do método, amostras de 0,3 gf dos rins, fígado e pulmões foram pesadas, utilizando uma balança de precisão. O mesmo procedimento foi realizado

para a pesagem de 0,1gf de amostra certificada (DORM-2 Dogfish muscle, Canadá) em triplicata. Um tubo vazio foi utilizado como referência (branco), sendo submetido a todas as etapas dos demais. As amostras foram submetidas à análise por espectrometria de absorção atômica (AAS), o método foi ajustado e foi realizada a otimização da curva de absorbância para cada tecido.



FIG. 37 Tubos de vidro com amostras em processo de digestão em HNO<sub>3</sub> a 65%.

As concentrações de Ti, Al e V nas amostras de sangue e dos tecidos foram quantificadas por espectrometria de absorção atômica com forno de grafite com correção de fundo por campo magnético Zeeman, utilizando o equipamento AAS ZEE nit® 60 com auto-dosador MPE 60z (CGS Analytical Instrumentation Ltda, SP, Brasil) do laboratório de Radioisótopos da UFRJ, seguindo os procedimentos descritos por Sargeant e Goswami (2007); Liu et al. (2005) e Frisken et al. (2002).

#### 5.1.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados foi realizada obtendo-se média e desvio padrão para as concentrações de Ti, Al e V nos grupos 1-S, 4-S, 12-S e controle, para o sangue e os três tecidos analisados. Os dados obtidos foram analisados pelo método da análise de variância (“one-way” ANOVA), seguido pelo “post hoc” teste de Tukey, para análise da significância estatística entre grupos. A significância foi predeterminada no intervalo de confiança de 5% ( $p < 0,05$ ).

## 5.2 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

Com o objetivo de avaliar os efeitos do período de implantação “in vivo” sobre a superfície dos mini-implantes ortodônticos de Ti-6Al-4V, os mini-implantes que permaneceram implantados na tíbia dos coelhos por 1, 4 e 12 semanas foram removidos por torção no sentido contrário ao de inserção. Os mini-implantes foram lavados por 1 h em solução de hipoclorito de sódio a 2%, diluída 10:1, para remoção de resíduos orgânicos. Em seguida, os mini-implantes foram lavados em ultra-som, por 1 h, com detergente diluído 10:1 e limpos com acetona. Os mesmos procedimentos de lavagem foram realizados em 4 mini-implantes ortodônticos novos, com as mesmas características descritas na seção 5.1.1, fornecidos pela empresa Conexão Sistemas de Prótese (SP, Brasil). Estes mini-implantes não foram implantados em coelhos, servindo como controle para comparação dos efeitos da implantação “in vivo”.

Os mini-implantes foram analisados no microscópio eletrônico de varredura JEOL JSM-5800 LV do IME, observados por imagem de elétrons secundários, com voltagem de 20kV, 66 $\mu$ A de corrente e distância de trabalho de 20 mm (WD 20). Foram obtidas fotografias da região do sextavado dos mini-implantes e da região dos filetes de rosca, abrangendo tanto os vales como os vértices.

## 5.3 EXPERIMENTO “IN VITRO”

No experimento “in vitro”, mini-implantes ortodônticos foram imersos em solução de HCl a 0,05% e a quantidade de íons Ti, Al e V foi mensurada com o objetivo de comparar duas metodologias de imersão e estabelecer o método “in vitro” mais adequado para avaliação da liberação de íons metálicos por mini-implantes.

### 5.3.1 MINI-IMPLANTES

Dezesseis mini-implantes ortodônticos, conforme descritos na seção 5.1.1, foram cedidos pela empresa Conexão Sistemas de Prótese (SP, Brasil) e utilizados nos experimentos “in vitro”.

### 5.3.2 TESTE DE IMERSÃO ESTÁTICA

#### 5.3.2.1 TROCA SEMANAL DA SOLUÇÃO

O primeiro teste de imersão foi realizado de acordo com os procedimentos propostos por Sedarat et al. (2001). O meio de imersão foi a solução de HCl a 0,05%, preparada a partir do ácido clorídrico concentrado de alta pureza. Para o preparo da solução, 2 litros de água Milli-Q foram colocados em um recipiente previamente lavado com água destilada. Em seguida, 1 ml de água foi removido do recipiente e foi acrescentado 1 ml de HCl, estabelecendo a concentração de 0,05% em volume.

Oito mini-implantes ortodônticos foram colocados individualmente em 8 tubos de polipropileno e 6 ml da solução de HCl a 0,05% foram adicionados. Os tubos foram fechados, para manter as condições assépticas, e colocados em incubadora a 37 °C. Dois tubos com 6 ml da solução de HCl a 0,05%, mas sem mini-implantes, foram incubados sob as mesmas condições dos demais tubos e foram utilizados como referência (branco). Após 1 semana, os 6 ml de solução em cada tubo de polipropileno foram colhidos, armazenados em frascos “eppendorf” e mantidos congelados até a análise. Em seguida, foi realizada nova adição de 6 ml de solução de HCl a 0,05% em cada tubo de polipropileno. Estes procedimentos foram repetidos semanalmente, até completar 12 semanas (intervalos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 e 12 semanas).

### 5.3.2.2 SEM TROCA DA SOLUÇÃO

O segundo teste de imersão foi realizado de acordo com os procedimentos propostos por Okazaki e Gotoh (2005) e Huang et al. (2003). O meio de imersão foi a solução de HCl a 0,05%, descrita na seção 5.3.2.1.

Oito mini-implantes ortodônticos foram colocados individualmente em 8 tubos de polipropileno e 20 ml da solução de HCl a 0,05% foram adicionados. Os tubos foram fechados e colocados em incubadora a 37 °C. Dois tubos com 20 ml da solução de HCl a 0,05%, mas sem mini-implantes, foram incubados sob as mesmas condições dos demais tubos e foram utilizados como referência (branco). Nos intervalos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,11 e 12 semanas, amostras de 1 ml da solução foram colhidas de cada tubo de polipropileno, armazenadas em frascos “eppendorf” e mantidas congeladas até a análise. Neste caso não houve novas adições de solução de HCl a 0,05% aos tubos de polipropileno.

### 5.3.3 ESPECTROMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA

As concentrações de Ti, Al e V liberados na solução de HCl a 0,05% foram determinadas em ppb, por espectrometria de absorção atômica com forno de grafite. Empregou-se o mesmo espectrofotômetro utilizado na análise das amostras dos tecidos e do sangue dos animais.

### 5.3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente, obtendo-se média e desvio padrão para as concentrações de Ti, Al e V em cada intervalo estudado. As médias foram comparadas utilizando o teste “one-way” ANOVA, seguido pelo “post hoc” teste de Tukey. Os p-valores menores que 0,05 foram considerados significantes.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 TECIDOS

As médias e desvios padrões das concentrações de Ti nos rins, fígado e pulmões de coelhos são apresentados nas tabelas 4, 6 e 8, respectivamente. Os resultados do “post hoc” teste de Tukey são apresentados nas tabelas 5, 7 e 9, respectivamente. Gráficos ilustrando as concentrações de Ti nos rins, fígado e pulmões podem ser vistos nas figuras 38, 39 e 40, respectivamente.

De maneira semelhante, as médias e desvios padrões das concentrações de Al nos tecidos são apresentados nas tabelas 10, 12 e 14 e os resultados do “post hoc” teste de Tukey nas tabelas 11, 13 e 15. Gráficos ilustrando as concentrações de Al nos tecidos podem ser vistos nas figuras 41, 42 e 43.

As médias e desvios padrões das concentrações de V nos tecidos são apresentados nas tabelas 16, 18 e 20 e os resultados do “post hoc” teste de Tukey nas tabelas 17, 19 e 21. Gráficos ilustrando as concentrações de V nos tecidos podem ser vistos nas figuras 44, 45 e 46.

Os resultados obtidos mostraram que a técnica de espectrometria de absorção atômica foi eficiente para medir as concentrações de Ti, Al e V, liberados pelo processo de degradação de mini-implantes ortodônticos, nos tecidos testados (rins, fígado e pulmões).

Os valores analíticos foram detectados em partes de íons liberados por bilhão de partes do tecido (ppb) para Ti e V, e em partes de íons liberados por milhão de partes do tecido (ppm) para o Al. A terminologia ppb corresponde a ng/mg, ou seja, revela a quantidade em ng do íon metálico em cada mg de tecido. De maneira semelhante, a terminologia ppm corresponde a µg/g, ou seja, quantidade em µg do íon metálico em cada g de tecido. Os valores fornecidos pela análise foram medidos em relação à amostra seca, sendo 70% menores se considerado o peso úmido do tecido.

TAB. 4 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Ti em ppb nos rins.

Grupos	Médias	DP	N
Controle	9,74	0,35	30
1-S	10,11	0,31	36
4-S	11,48	0,27	36
12-S	11,24	0,56	36

N = número de amostras

TAB. 5 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Ti nos rins.

	Controle	1-S	4-S	12-S
	9,74	10,11	11,48	11,24
Controle	-	NS	S	S
1-S	NS	-	S	S
4-S	S	S	-	NS
12-S	S	S	NS	-

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

TAB. 6 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Ti em ppb no fígado.

Grupos	Médias	DP	N
Controle	10,13	0,10	30
1-S	9,97	0,20	36
4-S	11,57	0,24	36
12-S	11,31	0,74	36

N = número de amostras

TAB. 7 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Ti no fígado.

	Controle	1-S	4-S	12-S
	10,13	9,97	11,57	11,31
Controle	-	NS	S	S
1-S	NS	-	S	S
4-S	S	S	-	NS
12-S	S	S	NS	-

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

TAB. 8 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Ti em ppb nos pulmões.

Grupos	Médias	DP	N
Controle	10,28	0,53	30
1-S	10,17	0,79	36
4-S	10,33	0,73	36
12-S	11,27	0,53	36

N = número de amostras

TAB. 9 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Ti nos pulmões.

	Controle	1-S	4-S	12-S
	10,28	10,17	10,33	11,27
Controle	-	NS	NS	S
1-S	NS	-	NS	S
4-S	NS	NS	-	S
12-S	S	S	S	-

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

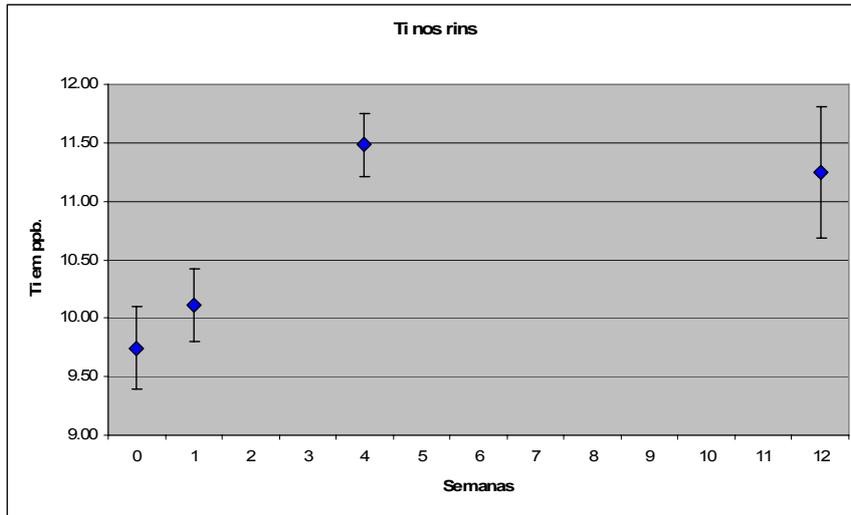


FIG. 38 Gráfico ilustrando a concentração de Ti nos rins.

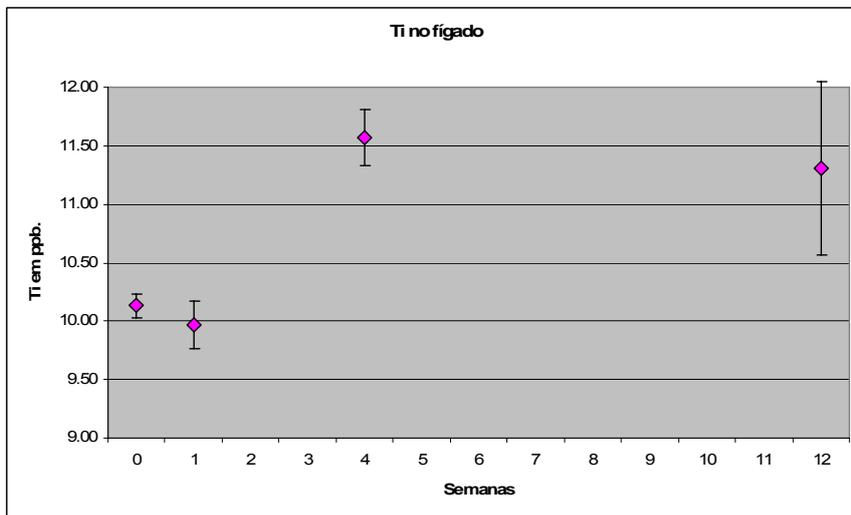


FIG. 39 Gráfico ilustrando a concentração de Ti no fígado.

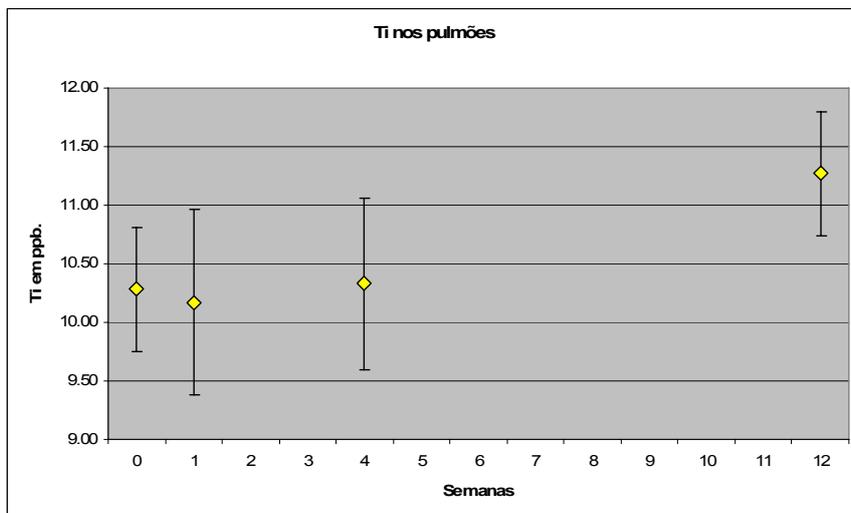


FIG. 40 Gráfico ilustrando a concentração de Ti nos pulmões.

TAB. 10 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Al em ppm nos rins.

Grupos	Médias	DP	N
Controle	61,78	6,19	30
1-S	67,76	5,66	36
4-S	63,42	8,76	36
12-S	63,39	8,79	36

N = número de amostras

TAB. 11 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Al nos rins.

	Controle 61,78	1-S 67,76	4-S 63,42	12-S 63,39
Controle	-	NS	NS	NS
1-S	NS	-	NS	NS
4-S	NS	NS	-	NS
12-S	NS	NS	NS	-

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

TAB. 12 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Al em ppm no fígado.

Grupos	Médias	DP	N
Controle	53,49	2,76	30
1-S	58,85	7,24	36
4-S	52,07	7,47	36
12-S	51,16	9,03	36

N = número de amostras

TAB. 13 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Al no fígado.

	Controle 53,49	1-S 58,85	4-S 52,07	12-S 51,16
Controle	-	NS	NS	NS
1-S	NS	-	NS	NS
4-S	NS	NS	-	NS
12-S	NS	NS	NS	-

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

TAB. 14 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Al em ppm nos pulmões.

Grupos	Médias	DP	N
Controle	110,87	2,22	30
1-S	112,52	6,75	36
4-S	107,76	14,21	36
12-S	105,30	10,07	36

N = número de amostras

TAB. 15 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Al nos pulmões.

	Controle 110,87	1-S 112,52	4-S 107,76	12-S 105,30
Controle	-	NS	NS	NS
1-S	NS	-	NS	NS
4-S	NS	NS	-	NS
12-S	NS	NS	NS	-

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

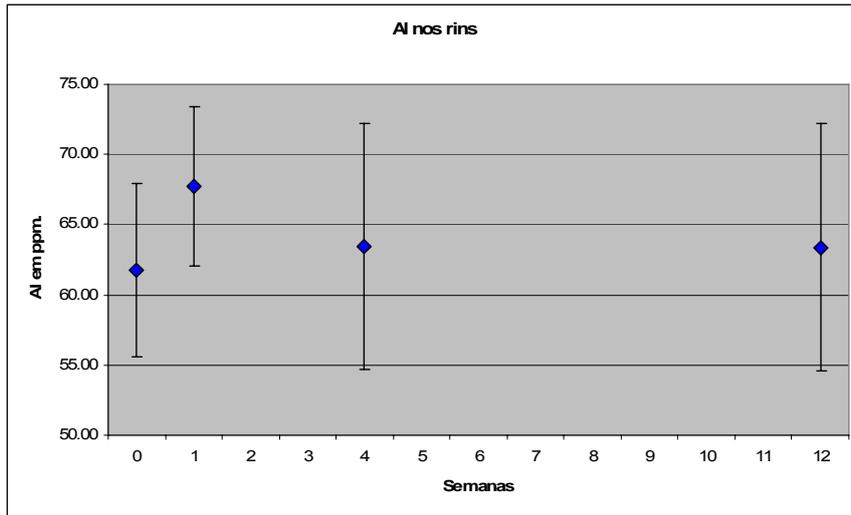


FIG. 41 Gráfico ilustrando a concentração de Al nos rins.

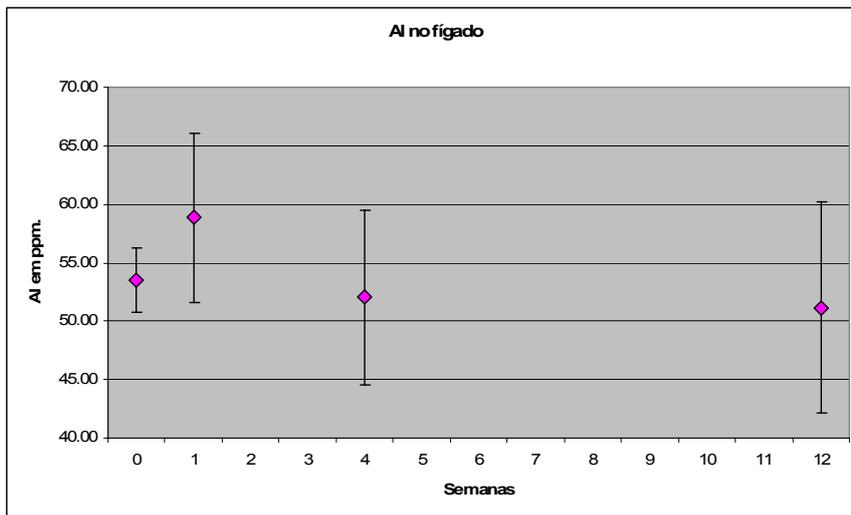


FIG. 42 Gráfico ilustrando a concentração de Al no fígado.

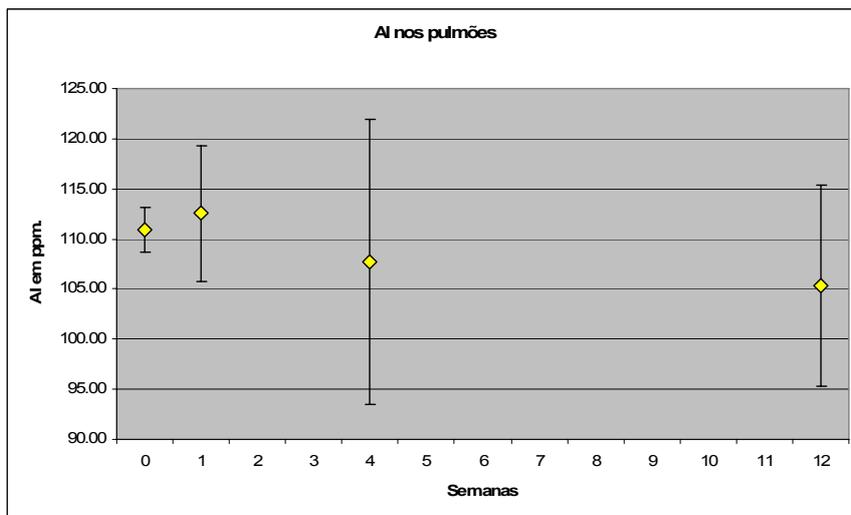


FIG. 43 Gráfico ilustrando a concentração de Al nos pulmões.

TAB. 16 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de V em ppb nos rins.

Grupos	Médias	DP	N
Controle	0,42	0,05	30
1-S	0,49	0,02	36
4-S	0,76	0,04	36
12-S	0,56	0,05	36

N = número de amostras

TAB. 17 "Post hoc" teste de Tukey para as concentrações de V nos rins.

	Controle	1-S	4-S	12-S
	0,42	0,49	0,76	0,56
Controle	-	S	S	S
1-S	S	-	S	S
4-S	S	S	-	S
12-S	S	S	S	-

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

TAB. 18 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de V em ppb no fígado.

Grupos	Médias	DP	N
Controle	0,43	0,03	30
1-S	0,51	0,05	36
4-S	0,79	0,05	36
12-S	0,57	0,06	36

N = número de amostras

TAB. 19 "Post hoc" teste de Tukey para as concentrações de V no fígado.

	Controle	1-S	4-S	12-S
	0,43	0,51	0,79	0,57
Controle	-	S	S	S
1-S	S	-	S	S
4-S	S	S	-	S
12-S	S	S	S	-

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

TAB. 20 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de V em ppb nos pulmões.

Grupos	Médias	DP	N
Controle	0,43	0,03	30
1-S	0,46	0,04	36
4-S	0,81	0,05	36
12-S	0,55	0,04	36

N = número de amostras

TAB. 21 "Post hoc" teste de Tukey para as concentrações de V nos pulmões.

	Controle	1-S	4-S	12-S
	0,43	0,46	0,81	0,55
Controle	-	NS	S	S
1-S	NS	-	S	S
4-S	S	S	-	S
12-S	S	S	S	-

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

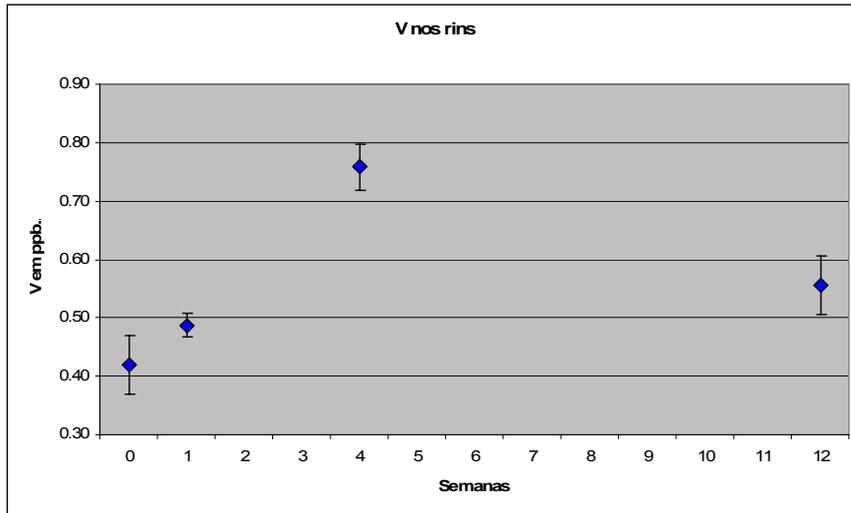


FIG. 44 Gráfico ilustrando a concentração de V nos rins.

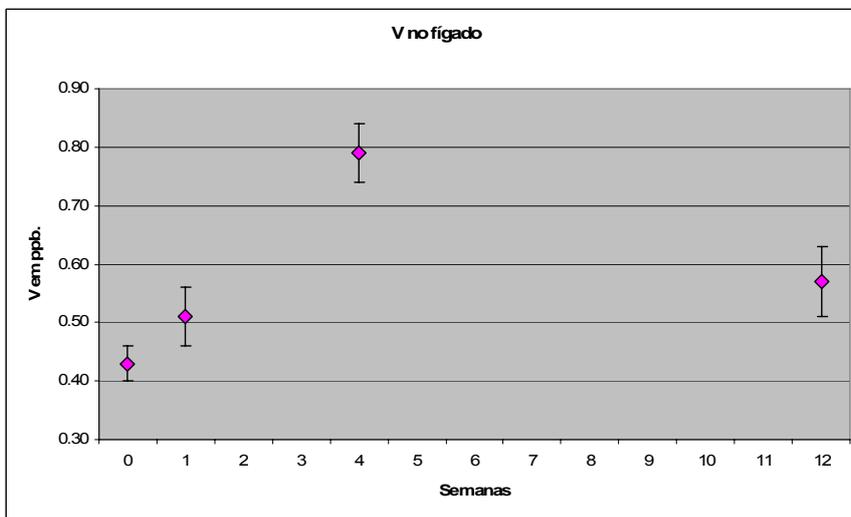


FIG. 45 Gráfico ilustrando a concentração de V no fígado.

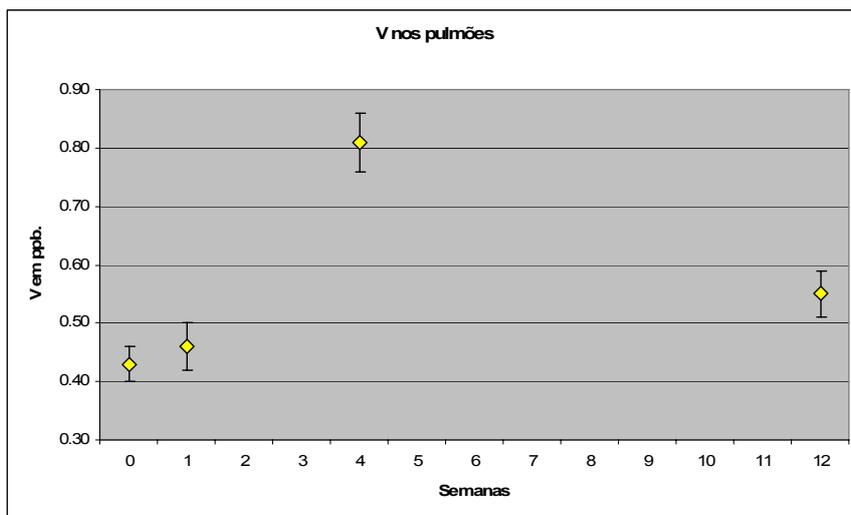


FIG. 46 Gráfico ilustrando a concentração de V nos pulmões.

Um padrão diferente de liberação de íons metálicos para os tecidos, em função do tempo, foi observado para cada elemento estudado (FIGS. 38 a 46).

As concentrações Ti (TAB. 4, TAB. 6 e TAB. 8) foram baixas no grupo controle, para os três tecidos analisados (9,74 ppb, 10,13 ppb e 10,28 ppb). Após 1 semana de implantação, estes valores permaneceram baixos (10,11ppb, 9,97 ppb e 10,17 ppb), sem diferença estatística para o grupo controle ( $p > 0,05$ ).

Com o aumento do tempo após a cirurgia, as concentrações de Ti aumentaram nos rins (11,48 ppb) e no fígado (11,57 ppb) nos grupos 4-S e tiveram leve diminuição nos grupos 12-S (11,24 ppb para os rins e 11,31 ppb para o fígado). Os valores de 4 e 12 semanas foram estatisticamente diferentes dos valores controle e entre si ( $p < 0,05$ ).

Nos pulmões, as concentrações de Ti seguiram um padrão de comportamento diferente, permanecendo baixas no grupo 4-S (10,33 ppb), sem diferença estatística para os grupos controles e 1-S ( $p > 0,05$ ). No entanto, os valores aumentaram no grupo 12-S (11,27 ppb), alcançando os valores de Ti nos rins e no fígado, com diferença estatística para o grupo controle ( $p < 0,05$ ).

As concentrações de Al (TAB. 10, TAB. 12 e TAB. 14) determinadas em ppm foram maiores do que as concentrações de Ti e V (ppb) e seguiram um padrão semelhante nos rins, fígado e pulmões.

Os valores das concentrações de Al nas amostras controles foram altos (61,78 ppm, 53,49 ppm e 110,87 ppm) nos três tecidos analisados e permaneceram altos após 1 semana (67,76 ppm, 58,85 ppm e 112,52 ppm), 4 semanas (63,42 ppm, 52,07 ppm e 107,76 ppm) e 12 semanas de implantação (63,39 ppm, 51,16 ppm e 105,30 ppm). Estes valores foram considerados constantes em cada tecido, em função do tempo, sem diferenças estatísticas entre si ( $p > 0,05$ ).

As concentrações de V (TAB. 16, TAB. 18 e TAB. 20) foram detectadas de forma semelhante nos três tecidos analisados.

Os grupos controle tiveram os menores valores (0,42 ppb, 0,43 ppb e 0,43 ppb). As concentrações de V aumentaram após 1 semana (0,49 ppb, 0,51 ppb e 0,46 ppb) e passadas 4 semanas os maiores valores foram medidos (0,76 ppb, 0,79 ppb e 0,81 ppb). Após 12 semanas de implantação, as concentrações de V diminuíram (0,56 ppb, 0,57 ppb e 0,55 ppb), mas não alcançaram os valores controle. Todos os grupos foram estatisticamente diferentes entre si ( $p < 0,05$ ).

## 6.2 SANGUE

A técnica de espectrometria de absorção atômica foi eficiente para determinar as concentrações de Ti, Al e V no sangue. Os valores analíticos foram expressos em partes de íons liberados por bilhão de partes do sangue (ppb). Como explicado anteriormente, a terminologia ppb corresponde a ng/ml, ou seja, quantidade em ng do íon metálico em cada ml de sangue. Os valores fornecidos pela análise foram medidos em relação ao peso seco, sendo 70% menores se considerado o peso úmido.

As médias e desvios padrões das concentrações de Ti, Al e V no sangue de coelhos são apresentados nas tabelas 22, 24 e 26, respectivamente. Os resultados do “post hoc” teste de Tukey são apresentados nas tabelas 23, 25 e 27, respectivamente. As concentrações de Ti, Al e V no sangue são apresentados nas figuras 47, 48 e 49, respectivamente.

Para o Ti o grupo controle apresentou média de 10,45 ppb, enquanto os grupos 1-S, 4-S e 12-S apresentaram médias de 10,55 ppb, 10,87 ppb e 11,29 ppm, respectivamente. Apesar de parecer haver uma tendência de aumento da concentração de Ti no sangue, nenhum grupo apresentou diferença estatística significativa entre si ( $p > 0,05$ ).

As médias para o Al foram de 69,96 ppb no grupo controle, 70,34 ppb no grupo 1-S, 71,85 ppb no grupo 4-S e 73,29 ppb no grupo 12-S. Apesar da tendência de aumento da concentração de Al no sangue, não houve diferença estatística significativa entre os grupos controle, 1-S e 4-S ( $p > 0,05$ ). O aumento da concentração apresentou diferença estatística significativa somente para o grupo 12-S em relação aos grupos controle e 1-S ( $p < 0,05$ ).

O comportamento do V no sangue apresentou padrão semelhante aos outros elementos. O grupo controle teve uma média de 0,43 ppb. Após 1 semana a média permaneceu em 0,43 ppb. Em 4 semanas a média subiu para 0,44 ppb e após 12 semanas foi para 0,46 ppb. Apesar do leve aumento na concentração de V no sangue, nenhum grupo apresentou diferença estatística significativa entre si ( $p > 0,05$ ).

TAB. 22 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Ti em ppb no sangue.

Grupos	Médias	DP	N
Controle	10,45	0,52	15
1-S	10,55	0,53	18
4-S	10,87	0,55	18
12-S	11,29	0,57	18

N = número de amostras

TAB. 23 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Ti no sangue.

	Controle 10,45	1-S 10,55	4-S 10,87	12-S 11,29
Controle	-	NS	NS	NS
1-S	NS	-	NS	NS
4-S	NS	NS	-	NS
12-S	NS	NS	NS	-

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

TAB. 24 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Al em ppb no sangue.

Grupos	Médias	DP	N
Controle	69,96	1,28	15
1-S	70,34	1,79	18
4-S	71,85	1,83	18
12-S	73,29	1,87	18

N = número de amostras

TAB. 25 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Al no sangue.

	Controle 69,96	1-S 70,34	4-S 71,85	12-S 73,29
Controle	-	NS	NS	S
1-S	NS	-	NS	S
4-S	NS	NS	-	NS
12-S	S	S	NS	-

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

TAB. 26 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de V em ppb no sangue.

Grupos	Médias	DP	N
Controle	0,43	0,02	15
1-S	0,43	0,02	18
4-S	0,44	0,02	18
12-S	0,46	0,02	18

N = número de amostras

TAB. 27 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de V no sangue.

	Controle 0,43	1-S 0,43	4-S 0,44	12-S 0,46
Controle	-	NS	NS	NS
1-S	NS	-	NS	NS
4-S	NS	NS	-	NS
12-S	NS	NS	NS	-

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

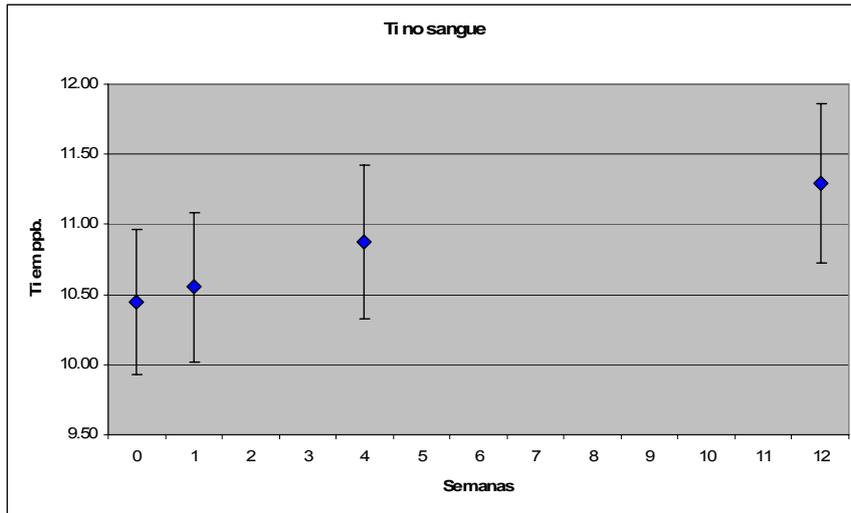


FIG. 47 Gráfico ilustrando a concentração de Ti no sangue.

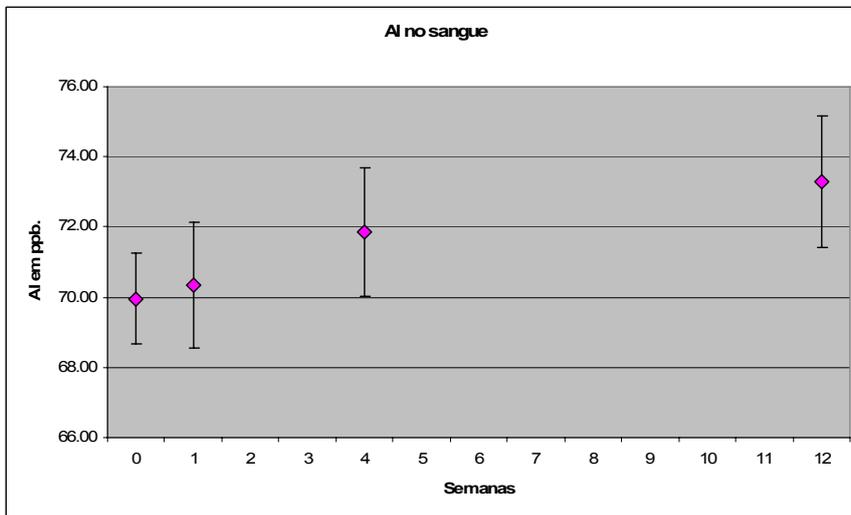


FIG. 48 Gráfico ilustrando a concentração de Al no sangue.

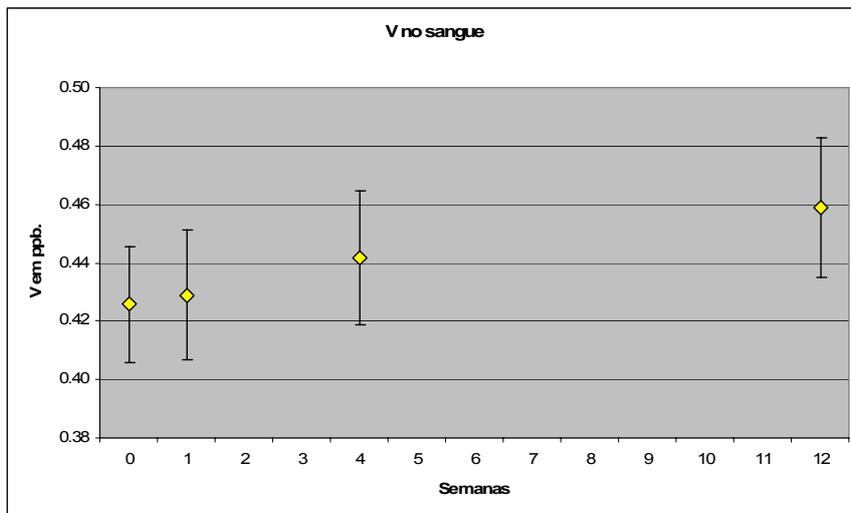


FIG. 49 Gráfico ilustrando a concentração de V no sangue.

### 6.3 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

Fotomicrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura da superfície de mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V novos, que não foram inseridos na tíbia dos coelhos, e dos mini-implantes que foram inseridos na tíbia dos coelhos por 1, 4 e 12 semanas são apresentadas nas figuras 50, 51, 52 e 53, respectivamente, com imagens do pico do filete de rosca em (B), (C) e (D) e do vale do filete de rosca em (E), (F) e (G). As imagens (A) correspondem a aumentos de 75x, as imagens (B) e (E) correspondem a aumentos de 150x, as imagens (C) e (F) correspondem a aumentos de 500x e as imagens (D) e (G) correspondem a aumentos de 1000x.

### 6.4 TESTE DE IMERSÃO ESTÁTICA

Assim como no experimento “in vivo”, a técnica de espectrometria de absorção atômica foi efetiva na determinação das concentrações de Ti, Al e V na solução de HCl a 0,05%. Os valores analíticos foram expressos em partes de íons liberados por bilhão de partes da solução (ppb). Como visto anteriormente, ppb corresponde a ng/ml, ou seja, quantidade em ng do íon metálico em cada ml da solução.

As médias e desvios padrões das concentrações de Ti, Al e V na solução de HCl a 0,05% em cada um dos tempos analisados no primeiro teste de imersão estática (troca semanal da solução) são apresentados nas tabelas 28, 30 e 32, respectivamente; e os “post hoc” testes de Tukey nas tabelas 29, 31 e 33, respectivamente. As figuras 54, 55 e 56 contêm gráficos ilustrando as concentrações de Ti, Al e V, respectivamente, na solução teste em função do tempo de imersão.

As médias e desvios padrões das concentrações de Ti, Al e V na solução de HCl a 0,05% em cada um dos tempos analisados no segundo teste de imersão estática (sem troca da solução) são apresentados nas tabelas 34, 36 e 38, respectivamente; e os “post hoc” testes de Tukey nas tabelas 35, 37 e 39, respectivamente. As figuras 57, 58 e 59 contêm gráficos ilustrando as concentrações de Ti, Al e V, respectivamente, na solução teste em função do tempo de imersão.

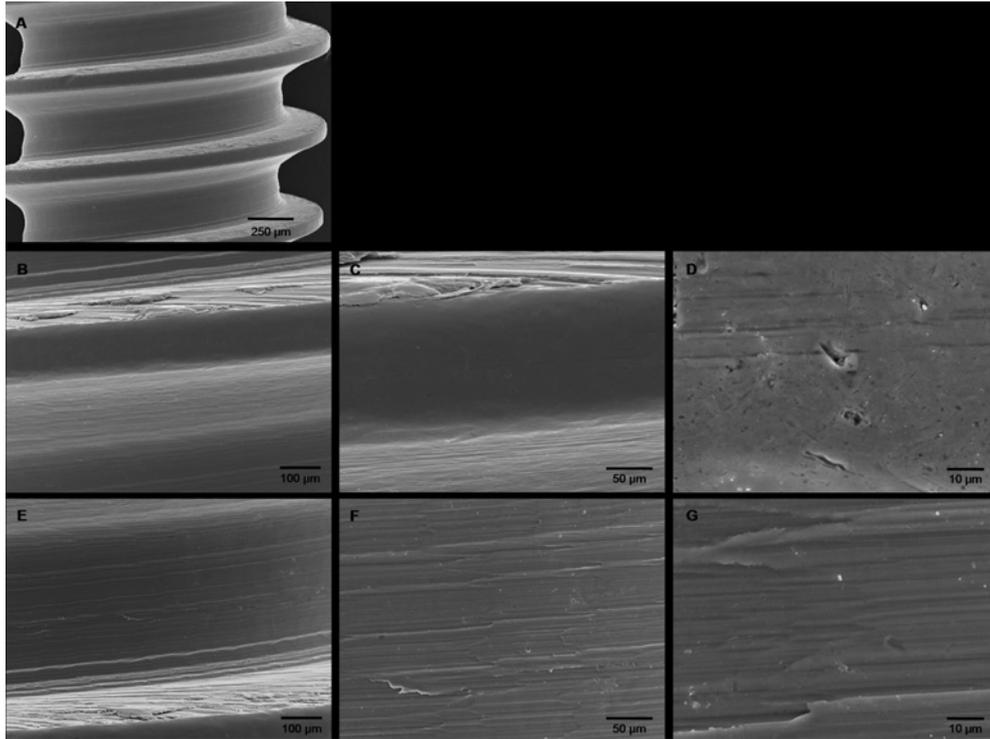


FIG. 50 Fotomicrografias por microscopia eletrônica de varredura (A) da superfície de um mini-implante ortodôntico de liga Ti-6Al-4V novo nas regiões do pico (B), (C) e (D) e do vale (E), (F) e (G) dos filetes de rosca.

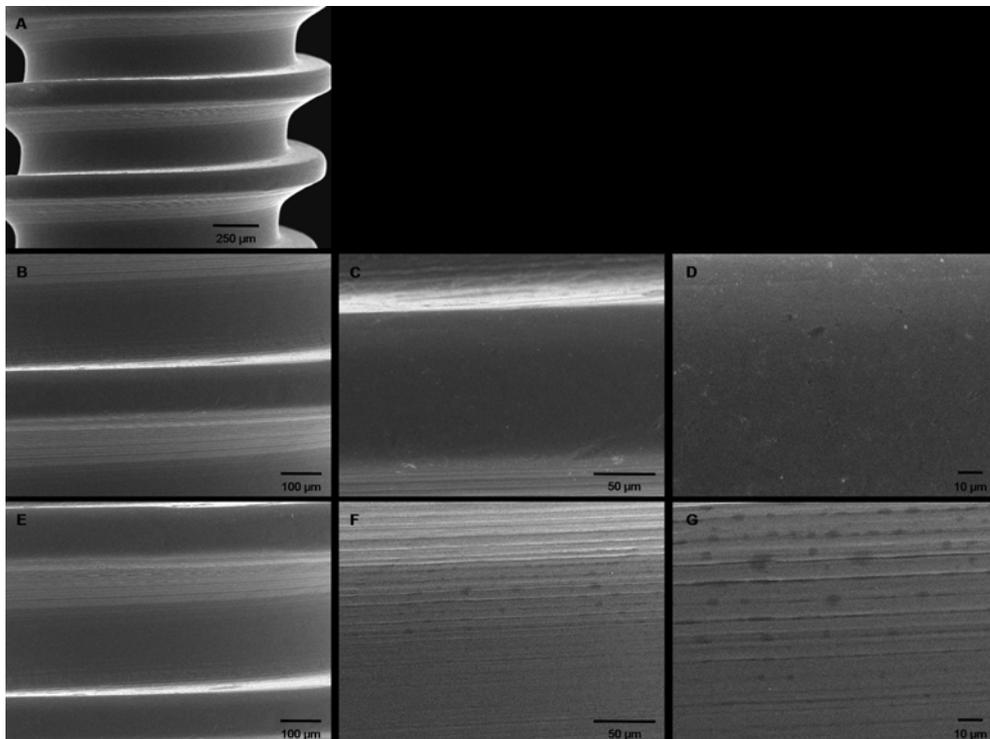


FIG. 51 Fotomicrografias por microscopia eletrônica de varredura (A) da superfície de um mini-implante ortodôntico de liga Ti-6Al-4V que permaneceu inserido na tíbia de coelho por 1 semana, nas regiões do pico (B), (C) e (D) e do vale (E), (F) e (G) dos filetes de rosca.

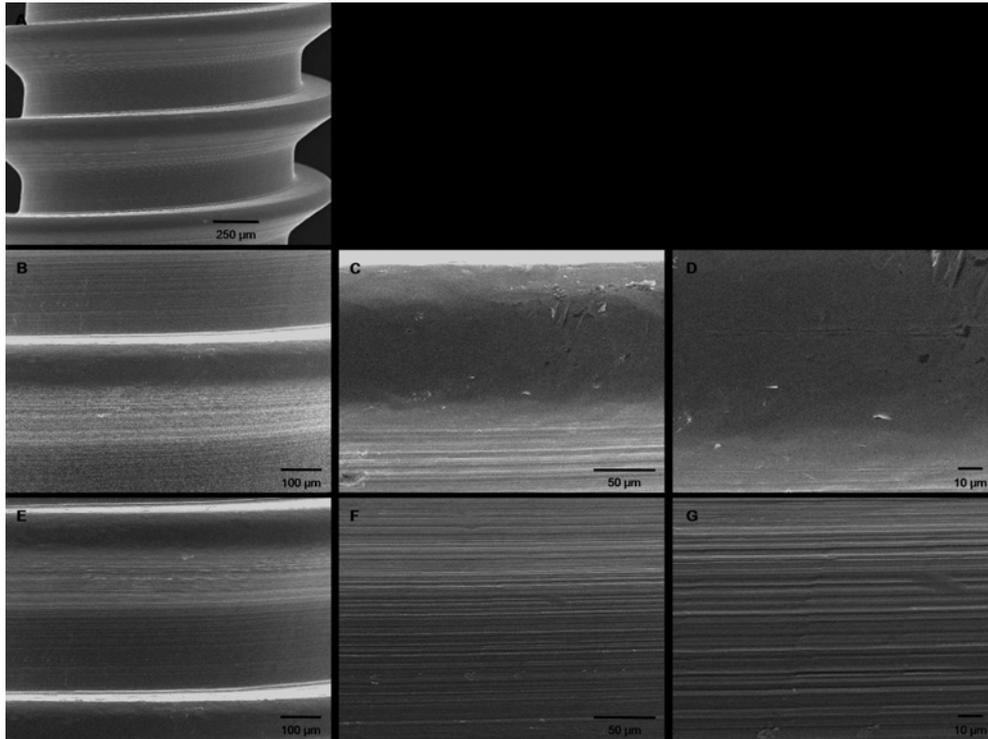


FIG. 52 Fotomicrografias por microscopia eletrônica de varredura (A) da superfície de um mini-implante ortodôntico de liga Ti-6Al-4V que permaneceu inserido na tíbia de coelho por 4 semanas, nas regiões do pico (B), (C) e (D) e do vale (E), (F) e (G) dos filetes de rosca.

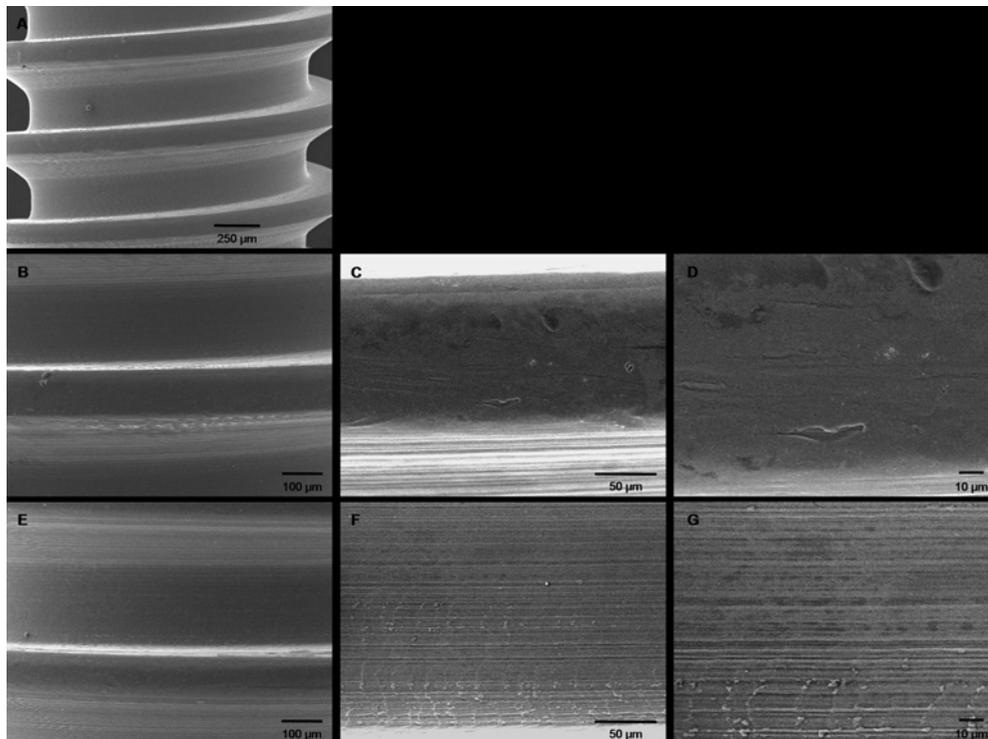


FIG. 53 Fotomicrografias por microscopia eletrônica de varredura (A) da superfície de um mini-implante ortodôntico de liga Ti-6Al-4V que permaneceu inserido na tíbia de coelho por 12 semanas, nas regiões do pico (B), (C) e (D) e do vale (E), (F) e (G) dos filetes de rosca.

TAB. 28 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Ti em ppb na solução com troca semanal.

Grupos	Médias	DP	N
1 semana	14,10	0,93	8
2 semanas	14,10	0,82	8
3 semanas	13,83	0,91	8
4 semanas	14,04	0,82	8
5 semanas	13,97	0,92	8
6 semanas	13,90	0,81	8
7 semanas	13,40	0,89	8
8 semanas	12,72	0,84	8
9 semanas	12,74	0,74	8
10 semanas	11,77	0,68	8
11 semanas	11,52	0,67	8
12 semanas	11,93	0,69	8

N = número de amostras

TAB. 29 "Post hoc" teste de Tukey para as concentrações de Ti na solução com troca semanal.

	1-S 14,10	2-S 14,10	3-S 13,83	4-S 14,04	5-S 13,97	6-S 13,90	7-S 13,40	8-S 12,72	9-S 12,74	10-S 11,70	11-S 11,52	12-S 11,93
1-S	-	NS	S	S	S							
2-S	NS	-	NS	S	S	S						
3-S	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	NS
4-S	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S
5-S	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	S	S	S
6-S	NS	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	S	S	NS
7-S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS
8-S	NS	-	NS	NS	NS	NS						
9-S	NS	-	NS	NS	NS							
10-S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	-	NS	NS
11-S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	NS	-	NS
12-S	S	S	NS	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

TAB. 30 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Al em ppb na solução com troca semanal.

Grupos	Médias	DP	N
1 semana	58,15	2,24	8
2 semanas	59,61	0,87	8
3 semanas	58,44	2,25	8
4 semanas	59,37	0,87	8
5 semanas	58,27	2,25	8
6 semanas	56,99	0,83	8
7 semanas	52,45	2,02	8
8 semanas	52,45	2,02	8
9 semanas	51,77	1,99	8
10 semanas	47,40	1,83	8
11 semanas	46,88	1,80	8
12 semanas	48,05	0,70	8

N = número de amostras

TAB. 31 "Post hoc" teste de Tukey para as concentrações de Al na solução com troca semanal.

	1-S 58,15	2-S 59,61	3-S 58,44	4-S 59,37	5-S 58,27	6-S 56,99	7-S 52,45	8-S 52,45	9-S 51,77	10-S 47,40	11-S 46,88	12-S 48,05
1-S	-	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S
2-S	NS	-	NS	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S
3-S	NS	NS	-	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S
4-S	NS	NS	NS	-	NS	NS	S	S	S	S	S	S
5-S	NS	NS	NS	NS	-	NS	S	S	S	S	S	S
6-S	NS	NS	NS	NS	NS	-	S	S	S	S	S	S
7-S	S	S	S	S	S	S	-	NS	NS	S	S	S
8-S	S	S	S	S	S	S	NS	-	NS	S	S	S
9-S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	-	S	S	NS
10-S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	NS	NS
11-S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NS	-	NS
12-S	S	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	-

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

TAB. 32 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de V em ppb na solução com troca semanal.

Grupos	Médias	DP	N
1 semana	0,308	0,018	8
2 semanas	0,310	0,008	8
3 semanas	0,310	0,018	8
4 semanas	0,309	0,008	8
5 semanas	0,309	0,018	8
6 semanas	0,303	0,008	8
7 semanas	0,285	0,017	8
8 semanas	0,279	0,016	8
9 semanas	0,280	0,008	8
10 semanas	0,260	0,007	8
11 semanas	0,253	0,007	8
12 semanas	0,260	0,007	8

N = número de amostras

TAB. 33 "Post hoc" teste de Tukey para as concentrações de V na solução com troca semanal.

	1-S 0,308	2-S 0,310	3-S 0,310	4-S 0,309	5-S 0,309	6-S 0,303	7-S 0,285	8-S 0,279	9-S 0,280	10-S 0,260	11-S 0,253	12-S 0,260
1-S	-	NS	S	S	S							
2-S	NS	-	NS	S	S	S						
3-S	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S
4-S	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS	S	S	S
5-S	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	S	S	S
6-S	NS	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	S	S	S
7-S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	S	NS
8-S	NS	-	NS	NS	NS	NS						
9-S	NS	-	NS	NS	NS							
10-S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	-	NS	NS
11-S	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	-	NS
12-S	S	S	S	S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	-

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

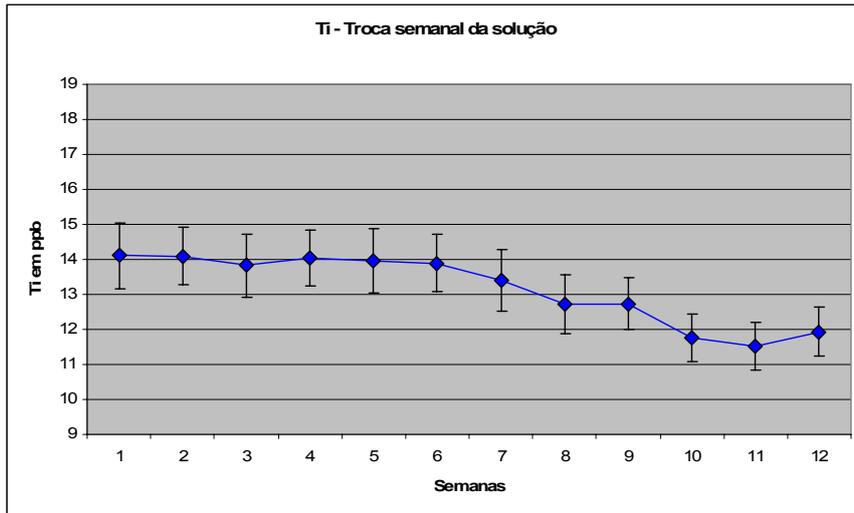


FIG. 54 Gráfico ilustrando a concentração de Ti na solução com troca semanal.

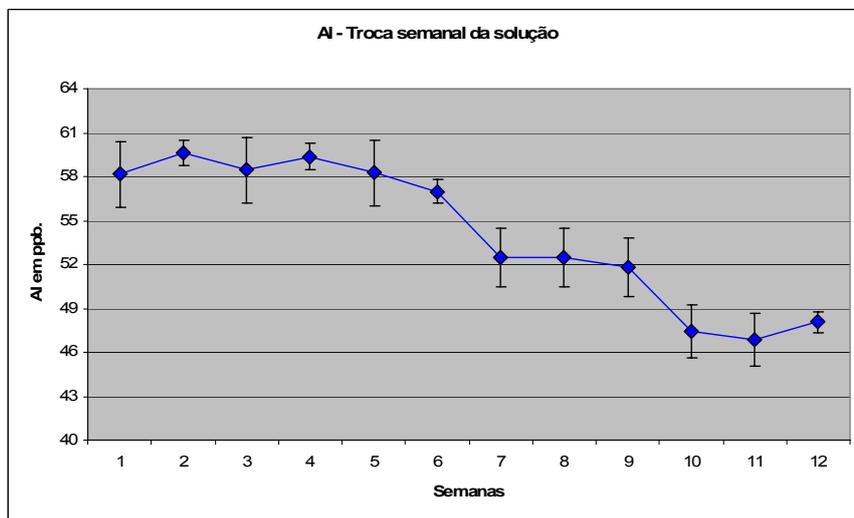


FIG. 55 Gráfico ilustrando a concentração de Al na solução com troca semanal.

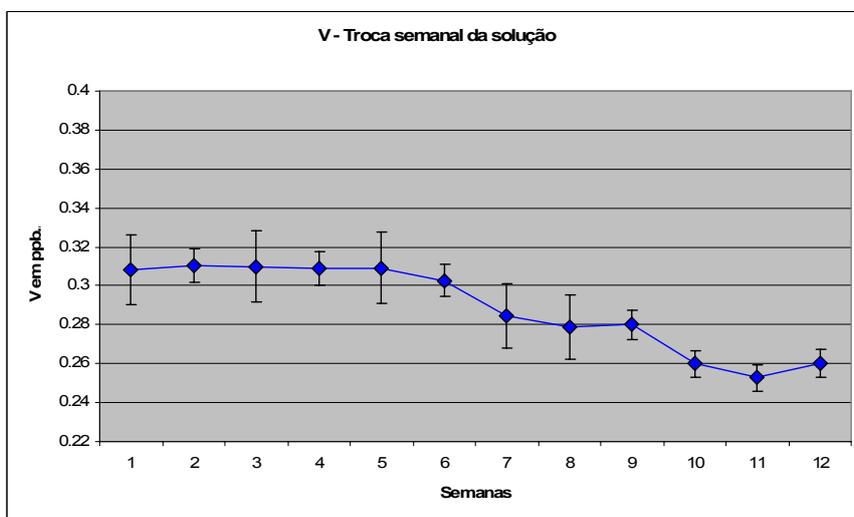


FIG. 56 Gráfico ilustrando a concentração de V na solução com troca semanal.

TAB. 34 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Ti em ppb na solução sem troca.

Grupos	Médias	DP	N
1 semana	14,45	0,72	8
2 semanas	15,17	0,75	8
3 semanas	17,05	0,85	8
4 semanas	17,34	0,86	8
5 semanas	17,60	0,87	8
6 semanas	17,69	0,88	8
7 semanas	17,78	0,88	8
8 semanas	17,87	0,89	8
9 semanas	17,87	0,89	8
10 semanas	17,88	0,89	8
11 semanas	17,89	0,89	8
12 semanas	17,90	0,89	8

N = número de amostras

TAB. 35 “Post hoc” teste de Tukey para as concentrações de Ti na solução sem troca.

	1-S 14,15	2-S 15,17	3-S 17,05	4-S 17,34	5-S 17,60	6-S 17,69	7-S 17,78	8-S 17,87	9-S 17,87	10-S 17,88	11-S 17,89	12-S 17,90
1-S	-	NS	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2-S	NS	-	NS	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3-S	S	NS	-	NS	NS	NS						
4-S	S	S	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
5-S	S	S	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
6-S	S	S	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS
7-S	S	S	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS
8-S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS
9-S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS
10-S	S	S	NS	-	NS	NS						
11-S	S	S	NS	-	NS							
12-S	S	S	NS	NS	-							

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

TAB. 36 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de Al em ppb na solução sem troca.

Grupos	Médias	DP	N
1 semana	59,71	3,02	8
2 semanas	62,69	3,17	8
3 semanas	70,45	3,57	8
4 semanas	71,65	3,63	8
5 semanas	72,72	3,69	8
6 semanas	73,09	3,70	8
7 semanas	73,45	3,72	8
8 semanas	73,82	3,74	8
9 semanas	73,86	3,74	8
10 semanas	73,89	3,75	8
11 semanas	73,93	3,75	8
12 semanas	73,97	3,75	8

N = número de amostras

TAB. 37 "Post hoc" teste de Tukey para as concentrações de Al na solução sem troca.

	1-S 59,71	2-S 62,69	3-S 70,45	4-S 71,65	5-S 72,72	6-S 73,09	7-S 73,45	8-S 73,82	9-S 73,86	10-S 73,89	11-S 73,93	12-S 73,97
1-S	-	NS	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2-S	NS	-	NS	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3-S	S	NS	-	NS	NS	NS						
4-S	S	S	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
5-S	S	S	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
6-S	S	S	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS
7-S	S	S	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS
8-S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS
9-S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS
10-S	S	S	NS	-	NS	NS						
11-S	S	S	NS	-	NS							
12-S	S	S	NS	NS	-							

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

TAB. 38 Médias e desvios padrões (DP) das concentrações de V em ppb na solução sem troca.

Grupos	Médias	DP	N
1 semana	0,288	0,021	8
2 semanas	0,303	0,023	8
3 semanas	0,340	0,025	8
4 semanas	0,346	0,026	8
5 semanas	0,351	0,026	8
6 semanas	0,353	0,026	8
7 semanas	0,354	0,026	8
8 semanas	0,356	0,027	8
9 semanas	0,357	0,027	8
10 semanas	0,357	0,027	8
11 semanas	0,357	0,027	8
12 semanas	0,357	0,027	8

N = número de amostras

TAB. 39 "Post hoc" teste de Tukey para as concentrações de V na solução sem troca.

	1-S 0,288	2-S 0,303	3-S 0,340	4-S 0,346	5-S 0,351	6-S 0,353	7-S 0,354	8-S 0,356	9-S 0,357	10-S 0,357	11-S 0,357	12-S 0,357
1-S	-	NS	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2-S	NS	-	NS	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3-S	S	NS	-	NS	NS	NS						
4-S	S	S	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
5-S	S	S	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
6-S	S	S	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS
7-S	S	S	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS
8-S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS
9-S	S	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS
10-S	S	S	NS	-	NS	NS						
11-S	S	S	NS	-	NS							
12-S	S	S	NS	NS	-							

S = diferença significativa; NS = diferença não-significativa

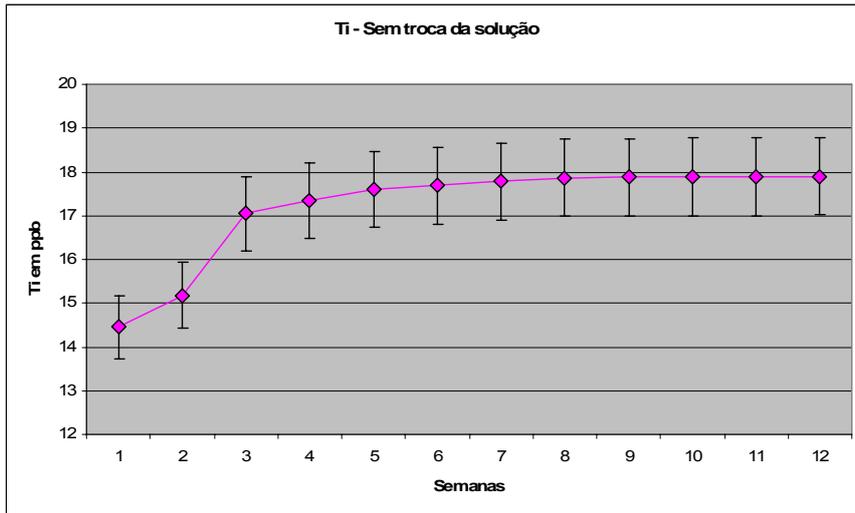


FIG. 57 Gráfico ilustrando a concentração de Ti na solução sem troca.

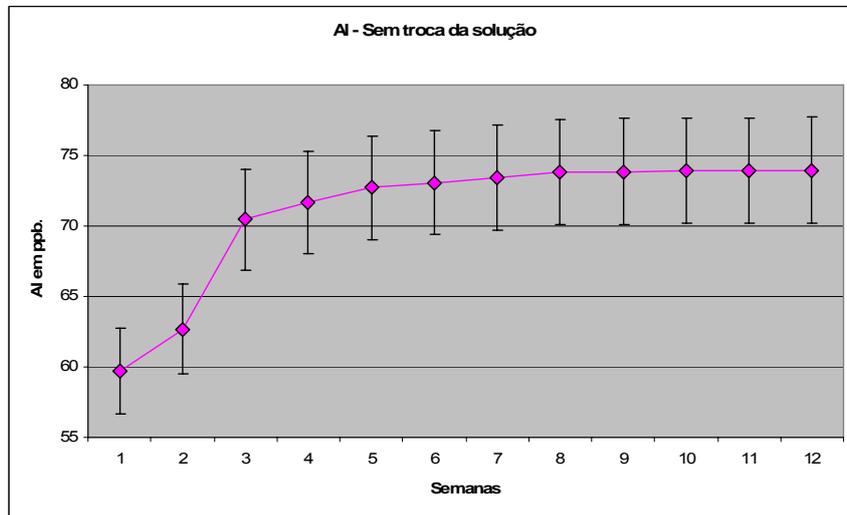


FIG. 58 Gráfico ilustrando a concentração de Al na solução sem troca.

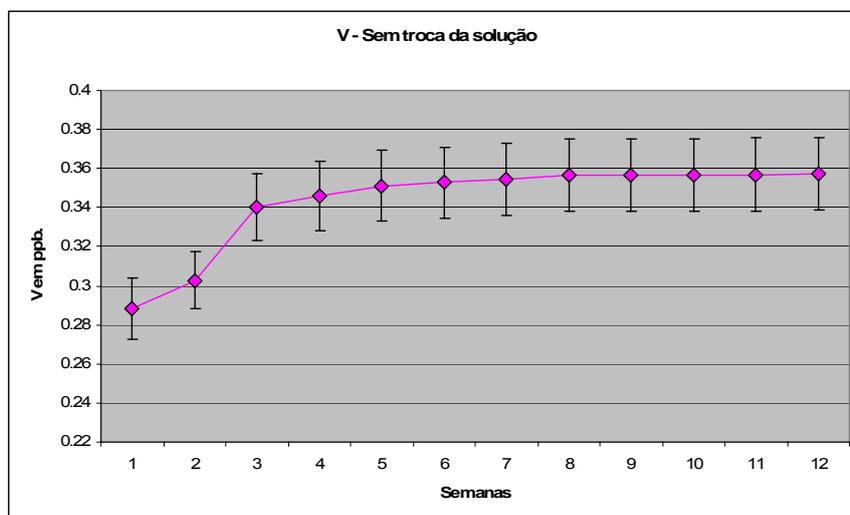


FIG. 59 Gráfico ilustrando a concentração de V na solução sem troca.

## 7 DISCUSSÃO

### AUSÊNCIA DE CONTAMINAÇÃO

No presente estudo, todos os esforços para minimizar a contaminação e validar os resultados obtidos foram realizados durante o preparo das amostras pela utilização dos procedimentos de controle de qualidade descritos na literatura (SALDAÑA et al., 2006; LIU et al., 2005; OKAZAKI; GOTOH, 2005; SKOOG et al., 2002; SMITH et al., 1997; LUGOWSKI et al., 1991; KELLER et al., 1985; WOODMAN et al., 1984b).

Além disso, com a finalidade de assegurar ausência de contaminação dos coelhos pelo ar ou pela alimentação, os animais foram mantidos durante todo o período experimental em gaiolas individuais posicionadas em estantes com sistema de filtragem de ar.

Adicionalmente, uma ração balanceada (Nuvilab Coelhos) foi selecionada para a alimentação dos coelhos. A composição básica do produto, conforme descrição disponível no site do fabricante, é: milho integral moído, farelo de trigo, farelo de soja, feno de leguminosas, calcário calcítico, fosfato bicálcico, cloreto de sódio, premix vitamínico mineral e aminoácidos. A ração é ainda enriquecida com os seguintes elementos essenciais: 40 mg de ferro; 60 mg de zinco; 6 mg de cobre; 0,3 mg de iodo; 40 mg de manganês; 0,1 mg de selênio; e 1 mg de cobalto. Vale ressaltar que não há Ti, Al e V na composição da ração utilizada. Para complementar, os coelhos somente tiveram acesso à água filtrada durante todo o período do experimento. A mesma ração foi fornecida aos animais do grupo controle, os quais foram usados como referência para caracterizar os níveis normais de íons metálicos no sangue e nos tecidos.

Assim, qualquer diferença nas concentrações de íons Ti, Al e V entre coelhos controles e experimentais foi decorrente dos íons metálicos liberados pelo processo de corrosão dos mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V inseridos nas tíbias dos coelhos.

## ESCOLHA DOS MINI-IMPLANTES

Quando os mini-implantes ortodônticos surgiram no mercado, eles eram fabricados em titânio comercialmente puro (ENACAR et al., 2003, PARK et al., 2003; KANOMI, 1997) devido às excelentes propriedades mecânicas, alta resistência à corrosão em fluidos corporais e biocompatibilidade deste material (OKAZAKI; GOTOH, 2005; MABILLEAU et al., 2006). Porém, como os mini-implantes têm dimensões bastante reduzidas (1 a 2 mm de diâmetro), a fratura dos mini-implantes acontecia esporadicamente durante os procedimentos de inserção e remoção. Muitas vezes havia a necessidade de deixar a parte fraturada sepultada dentro do osso alveolar do paciente, a fim de evitar um procedimento muito invasivo para sua remoção.

Gradativamente, os mini-implantes de Ti cp foram totalmente substituídos por mini-implantes de liga Ti-6Al-4V (HERMAN; COPE, 2005), pois a liga possui resistência à tração maior que o Ti cp (LATYSH et al., 2006; HUANG et al., 2005; HANAWA, 2004; NIINOMI, 1998; BOYER et al., 1994), diminuindo assim o risco de fratura dos dispositivos. Desta forma, todos os mini-implantes empregados no presente trabalho foram fabricados a partir da liga Ti-6Al-4V.

Por outro lado, a melhora nas propriedades mecânicas da liga Ti-6Al-4V vem acompanhada de resistência à corrosão diminuída, quando comparada com a resistência à corrosão do Ti cp (KUPHASUK et al., 2001). A biocompatibilidade do Ti cp é atribuída à sua capacidade de formar espontaneamente uma camada superficial de óxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) (MEYER et al., 2006; GOLDBERG; GILBERT, 2004; SEDARAT et al., 2001). O óxido superficial tem um papel importante no processo de corrosão, pois suas propriedades mecânicas e seu comportamento eletroquímico afetam os processos de fratura e repassivação (GOLDBERG; GILBERT, 2004; HANAWA, 2004).

Na liga Ti-6Al-4V o óxido superficial é composto por TiO<sub>2</sub> com pequenas quantidades de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, grupos hidroxílicos e água (HANAWA, 2004). O óxido presente na superfície da liga Ti-6Al-4V é estável, duro, compacto e provê à liga resistência à corrosão e ao desgaste (MEYER et al., 2006; GOLDBERG; GILBERT, 2004). No entanto, o óxido superficial da liga Ti-6Al-4V é menos estável que o óxido

do Ti cp porque o Al e o V, que são adicionados como elementos de liga para estabilizar, respectivamente, as fases  $\alpha$  e  $\beta$ , desestabilizam o óxido, tornando a liga vulnerável à corrosão (MARINO et al., 2000).

Como o V presente na liga não está presente no óxido superficial (HANAWA, 2004), o Ti e o Al são os íons metálicos mais prováveis de serem liberados por superfícies de Ti-6Al-4V (SALDAÑA et al., 2006). Essa afirmação está de acordo com os valores encontrados no presente estudo, pois Ti e Al foram encontrados em maiores quantidades do que V, apesar de quantidades mínimas de V também terem sido detectadas.

Somado à desestabilização causada pelos elementos de adição, quando a liga Ti-6Al-4V é implantada no corpo humano ocorrem mudanças em sua camada de proteção que influenciam a liberação de produtos de corrosão. Estas alterações ocorrem por diversos motivos, tais como: (1) a concentração de íons cloro no sangue e nos fluidos intersticiais gera um ambiente altamente corrosivo para materiais metálicos; (2) o pH do tecido ósseo, no qual o material é implantado, diminui para aproximadamente 5,2 e só retorna ao valor normal (7,4) após 2 semanas; (3) os fluidos corporais contêm aminoácidos e proteínas que influenciam a corrosão metálica; (4) a concentração de oxigênio dissolvido nos fluidos corporais é um quarto daquela no ar, atrasando a regeneração do óxido superficial; e (5) as células atuam como corpos com carga que podem influenciar a corrosão de materiais metálicos (HANAWA, 2004).

Além disso, quando o mini-implante ortodôntico é colocado em uso, pela ativação de molas de aço inoxidável, molas de NiTi ou elásticos em cadeia presos com amarrilhos de aço inoxidável, ocorre atrito entre a cabeça do mini-implante e os acessórios a ela conectados. A liberação de íons metálicos “in vivo” por implantes é acelerada pela quebra biomecânica do filme de óxido por atrito e/ou micromovimento entre os componentes do implante e o osso, que ocorrem devido ao carregamento e a fatores ambientais complexos (OKAZAKI; GOTOH, 2005).

O titânio e suas ligas são, provavelmente, os materiais metálicos menos resistentes ao atrito em uso clínico atualmente, tendo sua solubilidade grandemente aumentada nestas circunstâncias. Desta forma, uma fonte potencial de íons metálicos para o corpo humano é estabelecida (RAE, 1986). Todavia, Roberts et al. (1984) compararam o carregamento de implantes de titânio com molas de beta

titânio e de aço inoxidável. Não houve diferença morfológica significativa na resposta óssea e os autores não observaram nenhuma corrosão ou reação tecidual incomum com nenhuma das molas testadas, confirmando que reações metálicas entre o titânio e o aço inoxidável são relativamente insignificantes.

Metais podem ser liberados por implantes por mecanismos que podem ser puramente eletroquímicos (corrosão), puramente mecânicos (atrito) ou a combinação de ambos. Em situações clínicas estes mecanismos sempre atuam simultaneamente. A extensão na qual cada um ocorre depende não somente do material, mas também de fatores do meio, como pH, condições de carregamento e localização do implante (BIANCO et al., 1996a).

Para aumentar a resistência à corrosão de implantes cirúrgicos de aço inoxidável e de liga Co-Cr foi desenvolvido um protocolo de passivação de superfície utilizando o ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$ ) (ASTM F-38). Mais tarde, este procedimento de passivação também passou a ser utilizado para implantes de titânio (LOWENBERG et al., 1994) e foi o protocolo de passivação empregado nos mini-implantes ortodônticos testados no presente trabalho.

No entanto, Lowenberg et al. (1994) avaliaram a influência da passivação utilizando  $\text{HNO}_3$  na corrosão da liga Ti-6Al-4V e detectaram um aumento significativo nos níveis de Ti, Al e V. Os autores relacionaram este aumento ao afinamento da camada do óxido de proteção causado pelo tratamento ácido de passivação. A passivação com ácido nítrico leva a uma dissolução do óxido de titânio, resultando em uma camada de óxido mais fina e menos estável. A estrutura porosa contém maior quantidade de espaços intersticiais, ficando mais susceptível a ataques do meio, levando a um aumento da liberação de íons pelo material (BROWNE; GREGSON, 2000). Segundo Browne e Gregson (2000), para a liga Ti-6Al-4V o tratamento de envelhecimento provê melhor resistência à corrosão do que o tratamento com ácido nítrico. Assim, apesar de neste estudo terem sido observadas baixas concentrações de íons Ti, Al e V, liberados por mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V, seria interessante evitar o protocolo de passivação com ácido nítrico durante a fabricação dos dispositivos.

Há alguns anos, a superfície mais empregada nos implantes dentários osseointegráveis era a superfície usinada. Atualmente o mercado está dominado por implantes que recebem algum tipo de tratamento de superfície para aumentar sua

rugosidade superficial. O aumento na rugosidade superficial eleva os valores de adesão, proliferação e diferenciação celular. A melhora na fixação do implante ocorre porque o entrelaçamento osso-implante aumenta quando a superfície rugosa é colonizada pelo osso hospedeiro. O aumento da rugosidade gera maior porcentagem de contato ósseo direto na interface osso-implante, promovendo cicatrização óssea mais rápida, melhorando a osseointegração e tornando os implantes mais adequados para carregamento precoce (WEHRBEIN et al., 1997).

Porém, implantes com este tipo de superfície possuem duas desvantagens: são mais propensos à reabsorção óssea marginal e à liberação de íons metálicos. O aumento da rugosidade superficial aumenta a reatividade da superfície, aumentando a liberação de íons metálicos (ZAFFE et al., 2003), pois a liberação de íons está relacionada com a estrutura da superfície do implante, sua rugosidade e sua configuração topográfica (MAETZU et al., 2003). O aumento da rugosidade superficial também aumenta a área superficial do implante, gerando maior superfície de contato com os tecidos e, conseqüentemente, maior superfície para corrosão. Sendo assim, implantes com alta rugosidade superficial possuem menor resistência à corrosão e maior liberação de íons metálicos do que implantes com menor rugosidade superficial (MEYER et al., 2006; APARICIO et al., 2003; WOODMAN et al., 1984b). Os mini-implantes ortodônticos empregados neste estudo apresentavam superfície lisa, como usinados, isto é, não receberam nenhum tratamento para alterar a rugosidade da superfície. Este é um provável fator que explica as baixas concentrações de Ti, Al e V medidas neste trabalho.

## ESCOLHA DO MODELO ANIMAL

Para verificar a possível liberação de íons metálicos por mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V para o corpo, foram utilizados coelhos, pois este modelo animal é amplamente empregado em pesquisas com implantes (LIU et al., 2005; MAETZU et al., 2003; EGENI et al., 1996; ROBERTS et al., 1984) devido à correlação existente entre a fisiologia de coelhos e de humanos (ROBERTS et al., 1984).

Contudo, as limitações deste estudo devem ser mantidas em mente durante a extrapolação do comportamento dos testes em animais para a situação clínica com humanos. A maior diferença está nas dimensões do mini-implante em relação ao organismo do coelho e em relação ao organismo dos humanos (WOODMAN et al., 1984b). As dimensões do material testado em relação ao sistema biológico dos coelhos podem ter grande influência sobre os resultados (GIOKA et al., 2004).

Neste estudo, 4 mini-implantes ortodônticos foram implantados em cada coelho, número médio de mini-implantes utilizados durante o tratamento ortodôntico. Os mini-implantes ortodônticos testados têm uma área superficial de aproximadamente 5 mm<sup>2</sup>. Como os coelhos pesavam em média 3 kgf e a área total de 4 mini-implantes é de 20 mm<sup>2</sup>, a taxa superfície x peso corporal é de 20:3, e, portanto, muito menor do que a taxa de 20:70 que seria típica para um homem adulto com 4 mini-implantes ortodônticos. Em outras palavras, o peso dos coelhos (3 kgf) é mais de 20 vezes menor do que o peso médio de um humano adulto (70 kgf). Desta forma, supõe-se que as baixas concentrações de íons Ti, Al e V medidas no presente trabalho seriam insignificantes para humanos.

Existem também limitações inerentes à comparação de duas espécies diferentes de mamíferos, por isso qualquer comparação entre os resultados relatados neste estudo e aqueles que podem ser esperados para humanos, deve ser feita com cuidado (WOODMAN et al., 1984b).

## ESCOLHA DOS TECIDOS PARA ANÁLISE

Lugowski et al. (1991) observaram que a concentração de íons metálicos em diferentes órgãos de coelhos que permaneceram com discos de Ti-6Al-4V por 2 anos variou bastante. Os níveis no cérebro foram baixos e os níveis nos órgãos de excreção foram especialmente altos, principalmente nos rins.

Além disso, no artigo de Woodman et al. (1984b), elevados níveis de Ti, Al e V foram encontrados nos órgãos do sistema retículo-endotelial (baço, fígado e linfonodos) e nos pulmões de macacos que possuíam dispositivos de liga Ti-6Al-4V implantados por 3 semanas a 92 meses.

Lundeen et al. (1998) salientaram que a escolha do tecido a ser analisado deve se focar naqueles com papel de filtragem hematológica (linfonodos, fígado ou baço) porque nestes tecidos há maior possibilidade de concentração de partículas.

Liu et al. (2005) fizeram a administração de 600  $\mu\text{mol Al/kg/dia}$  em ratos, 5 vezes por semana, durante 3 semanas. Os ossos, os rins e o fígado mostraram ordem decrescente de concentrações de Al, enquanto o cérebro apresentou os menores valores.

Baseado nestes relatos os órgãos selecionados para avaliar a liberação de íons metálicos por mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V em coelhos foram os rins, o fígado e os pulmões, para que qualquer liberação de íons metálicos proveniente dos dispositivos pudesse ser detectada de forma eficiente, dando uma noção do acúmulo destes íons em tecidos distantes.

## ESCOLHA DOS TEMPOS DE ANÁLISE

Gray et al. (1983) relataram que o tempo de 28 dias, empregado em seu experimento em coelhos para avaliar a eficiência de implantes em resistir ao movimento ortodôntico, foi pequeno quando comparado ao tempo que um mini-implante é empregado como ancoragem durante o tratamento ortodôntico. Por isso, os autores acharam difícil aplicar os resultados encontrados às circunstâncias clínicas.

Para evitar este contratempo, a seleção dos tempos de análise levou em consideração o estudo de Roberts et al. (1984), que estabeleceu que o metabolismo de coelhos é 3 vezes mais rápido que o metabolismo de humanos. Por exemplo, o tempo de remodelamento ósseo ("turnover" ósseo) é de 18 semanas em humanos e de aproximadamente 6 semanas em coelhos.

Desta forma, é aceitável considerar que 1, 4 e 12 semanas de implantação de mini-implantes em coelhos equivalem a, aproximadamente, 4, 12 e 36 semanas em humanos. Assim, o período médio necessário para a retração de dentes e para outros movimentos ortodônticos empregando mini-implantes como fonte de ancoragem estaria coberto, possibilitando a extrapolação dos resultados obtidos

neste estudo para a situação clínica.

## ESCOLHA DO MÉTODO DE ANÁLISE

A concentração de partículas metálicas nos tecidos adjacentes aos implantes é facilmente identificada por várias técnicas, como por exemplo, a microscopia eletrônica de varredura com imagem de elétrons retroespalhados. Esta técnica usa o princípio do contraste de número atômico para distinguir estruturas pela sua composição elementar. Quando associada à microanálise por energia dispersiva de raio-x, a composição elementar das partículas pode ser determinada. Porém, em tecidos distantes aos implantes a concentração e o tamanho das partículas são mínimos, tornando a identificação difícil. Assim, é necessário utilizar um método analítico altamente confiável para a detecção de elementos em concentrações extremamente baixas (LUNDEEN et al., 1998).

A espectrometria de absorção atômica é essencialmente uma técnica de análise para medir traços de elementos, é uma das ferramentas mais poderosas para análises químicas (AHMED; BANERJEE, 1995) e é a técnica mais utilizada para este fim (LIU et al., 2005; OKAZAKI et al., 2004; HEINEMANN et al., 2003; AZAY et al., 2001; SEDARAT et al., 2001; BROWNE; GREGSON, 2000; SMITH et al., 1997; BIANCO et al., 1996a; BIANCO et al., 1996b; HEINEMANN; VOGT, 1996; GODAL et al., 1995; KELLER et al., 1985; WOODMAN et al., 1984b). Desta forma, a espectrometria de absorção atômica foi a técnica de escolha para a análise das concentrações de Ti, Al e V nos tecidos, no sangue e na solução dos experimentos “in vitro”.

## POTENCIAL DE OXIDAÇÃO

A atmosfera da Terra é oxidante. A crosta terrestre é em grande parte composta de materiais cerâmicos na forma de óxidos, silicatos, aluminatos e outros compostos

a base de oxigênio, que por já serem óxidos, são completamente estáveis. Em contraste, os metais e os polímeros não são estáveis. Dentre os metais, somente o ouro é encontrado na forma metálica na natureza, sendo completamente resistente à oxidação em qualquer temperatura. Todos os outros metais se oxidam em contato com ar. Para categorizar a resistência à oxidação dos materiais pode-se medir a tendência dos materiais de reagir com o oxigênio, medindo a energia necessária para a reação:



Se a energia é positiva, o material é estável; se a energia é negativa, o material irá oxidar. As energias para a oxidação de vários materiais estão apresentadas na tabela 40 (ASHBY; JONES, 1980).

TAB. 40 Energias de formação de óxidos a 273 K/kJ mol<sup>-1</sup> de O<sub>2</sub> (ASHBY; JONES, 1980, p.195).

Material	Óxido	Energia	Material	Óxido	Energia
Berílio	BeO	-1182	Cobalto	Côo	-422
Magnésio	MgO	-1162	Madeira, maioria		
Alumínio	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-1045	Dos polímeros		~-400
Zircônio	ZrO <sub>2</sub>	-1028	CFRP		
Urânio	U <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	~-1000	Diamante, grafite	CO <sub>2</sub>	-389
Titânio	TiO	-848	Carboneto de tungstênio	WO <sub>3</sub> +	
Silício	SiO <sub>2</sub>	-836		CO <sub>2</sub>	-349
Tântalo	Ta <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	-764	Chumbo	Pb <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	-309
Nióbio	Nb <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	-757	Cobre	CuO	-254
Cromo	Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-701	GFRP		~-200
Zinco	ZnO	-636	Platina	PtO <sub>2</sub>	~-160
Nitreto de silício	3SiO <sub>2</sub> +	2N <sub>2</sub>	Prata	Ag <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-5
			Si <sub>3</sub> N <sub>4</sub>		~-629
Carboneto de silício	SiO <sub>2</sub> +	CO <sub>2</sub>	Ouro	Au <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	+80
			SiC		~-580
Molibdênio	MoO <sub>2</sub>	-534	Haleto alcalinos		~+400 a +1400
Tungstênio	WO <sub>3</sub>	-510	Magnésia, MgO Sílica, SiO <sub>2</sub> Alumina, Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Berília, BeO		} Muito positivo
Ferro	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	-508			
Estanho	SnO	-500			
Níquel	NiO	-439			

Além da energia necessária para a oxidação, é importante conhecer a velocidade na qual o processo de oxidação acontece (taxa de oxidação). Intuitivamente, espera-se que quando maior a quantidade de energia liberada no processo de oxidação (quanto mais negativo o valor na tabela), maior será a taxa de oxidação. Por exemplo, levando-se em conta os valores de energia de oxidação

apresentados na tabela 40 pode-se esperar que o alumínio se oxide mais rápido que o ferro. Na realidade o que ocorre é o inverso. Isso ocorre devido às características da camada superficial de óxido que se forma na superfície destes metais (ASHBY; JONES, 1980).

Se uma peça de ferro é aquecida em uma chama, o oxigênio do ar reage com o ferro, formando uma fina camada de óxido ferroso (FeO) na superfície do metal, que adquire cor preta. Inicialmente, esta camada cresce em espessura rapidamente (alta taxa de oxidação) e depois mais lentamente (baixa taxa de oxidação), porque os átomos de Fe precisam se difundir através da camada de óxido para entrar em contato e reagir com o oxigênio. Se a peça aquecida de ferro é colocada em um recipiente com água, o choque térmico quebra e remove a camada de FeO e a superfície do metal readquire a cor clara. Se a peça for reaquecida ela voltará a se oxidar na taxa inicial de oxidação (alta). Portanto, a camada de óxido funciona como uma barreira que mantém os átomos de oxigênio e de ferro distantes, diminuindo a taxa de oxidação. O alumínio e a maioria dos outros metais formam camadas de óxido protetoras de maneira semelhante, mas a camada de óxido do alumínio funciona como uma barreira mais efetiva do que a camada de óxido do ferro (ASHBY; JONES, 1980).

Na prática, a taxa de oxidação pode ser mensurada pela medição do aumento do peso da amostra, pois durante o processo de oxidação ocorre adição de átomos de oxigênio na superfície do material e isso acarreta um aumento de peso proporcional à quantidade do material que foi oxidado. Este aumento de peso ( $\Delta m$ ) pode ser monitorado em função do tempo (t):

$$(\Delta m)^2 = k_p t \quad (7.1)$$

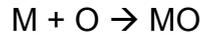
onde  $k_p$  é uma constante cinética. A taxa de oxidação segue a lei de Arrhenius, onde a constante  $k_p$  aumenta exponencialmente com a temperatura:

$$k_p = A_p e^{-Q_p / \bar{R}T} \quad (7.2)$$

onde  $A_p$  e  $Q_p$  são constantes. Assim, se a temperatura aumenta, a taxa de oxidação

aumenta exponencialmente. A taxa de oxidação também aumenta com o aumento da pressão parcial de oxigênio (ASHBY; JONES, 1980).

O mecanismo da oxidação ocorre pela reação:



onde M é o metal que está oxidando e O é o oxigênio. Na realidade esta reação ocorre em duas etapas. Na primeira etapa, o metal (M) libera dois elétrons e se torna um íon metálico positivo ( $M^{++}$ ).



Na segunda etapa, os dois elétrons são absorvidos pelo oxigênio (O), formando um íon oxigênio negativo ( $O^{-}$ ).



Por fim, os íons  $M^{++}$  e  $O^{-}$  reagem formando o metal oxidado. O oxigênio pode se difundir para dentro da camada de óxido e encontrar o  $M^{++}$  na superfície interna, com o óxido crescendo na interface metal-óxido, como acontece no Ti, Zr e U. Outra opção é o  $M^{++}$  e os  $2e^{-}$  se difundirem pela camada de óxido e encontrarem o  $O^{-}$  na superfície externa, com a camada de óxido crescendo na interface óxido-ar, como acontece no Cu, Fe, Cr e Co. Uma terceira opção é a difusão de ambos ( $M^{++}$  e  $O^{-}$ ) com o óxido crescendo tanto pela interface metal-óxido quanto pela interface óxido-ar (ASHBY; JONES, 1980).

O gradiente de concentração do oxigênio é a concentração no gás,  $c$ , dividida pela espessura da camada de óxido,  $x$ ; e a taxa de crescimento da camada de óxido,  $dx/dt$ , é proporcional ao fluxo de átomos difundindo pela camada de óxido. Assim, pela lei de Fick:

$$\frac{dx}{dt} \propto D \frac{c}{x}$$

onde D é o coeficiente de difusão. Integrando com respeito ao tempo obtemos:

$$x^2 = K_p t \quad (7.3)$$

onde

$$k_p \propto cD_0 e^{-Q/\bar{R}T} . \quad (7.4)$$

Esta lei de crescimento da camada de óxido tem a mesma forma da equação (7.1) e a constante cinética é análoga à da equação (7.2). Isto explica por que algumas camadas de óxido são mais protetoras do que outras. As camadas de óxido mais protetoras são aquelas com baixo coeficiente de difusão. Esta é uma das razões pela qual o  $\text{Al}_2\text{O}_3$  protege o alumínio, o  $\text{Cr}_2\text{O}_3$  protege o cromo, o  $\text{SiO}_2$  protege o silício e o  $\text{TiO}_2$  protege o titânio, enquanto que o  $\text{Cu}_2\text{O}$  e o  $\text{FeO}$  são menos protetores (ASHBY; JONES, 1980).

Sempre que se considera uma liga (exemplo a liga Ti-6Al-4V), ao invés do metal puro (Ti cp), a camada de óxido contém impurezas. Algumas destas impurezas irão influenciar o coeficiente de difusão da camada e fazer com que a taxa de oxidação da camada seja maior do que se não houvesse impurezas. Os dados existentes na literatura sobre a taxa de corrosão de metais puros ou na forma de liga servem apenas como uma base para a escolha do melhor material para utilizações onde a resistência à corrosão é importante. Porém, é essencial determinar experimentalmente a corrosão do material por meio de experimentos controlados que reproduzam o mais próximo possível o ambiente no qual o material será empregado (ASHBY; JONES, 1980). Daí a importância do presente trabalho, estudando a liberação de íons metálicos por mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V da forma disponível pra uso comercial.

A oxidação dos metais em contato com o ar é controlada pela difusão de íons através da camada de óxido que se forma na superfície do material. Em temperatura ambiente, camadas de óxido finas se formam em todos os metais instáveis. Esta pequena quantidade de oxidação é importante, pois protege contra maiores ataques do metal. Porém, a oxidação em condições secas é muito pequena. Sobre condições de umidade a situação muda dramaticamente (ASHBY; JONES, 1980).

Para entender o efeito da água na taxa de corrosão dos materiais adota-se como exemplo o ferro. Quando imerso em água, dois átomos de ferro passam para a água

na forma de  $\text{Fe}^{++}$ , cada um deixando para trás 2 elétrons (reação anódica). Estes elétrons são conduzidos através do metal, até a região onde a reação de redução do oxigênio irá ocorrer consumindo os elétrons (reação catódica) ( $\text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O} + 4\text{e}^- \rightarrow 4\text{OH}^-$ ). Esta reação gera íons  $\text{OH}^-$ , que se combinam com os íons  $\text{Fe}^{++}$ , formando um óxido ferroso hidratado ( $\text{Fe}(\text{OH})_2$  ou  $\text{FeO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ). Este, ao invés de se formar na superfície, onde daria proteção ao metal, se forma como precipitado na água. Desta forma, a corrosão em meio úmido é mais rápida porque o óxido formado se deposita longe do material que está se corroendo ou se deposita na superfície de forma fraca, dando pouca ou nenhuma proteção ao metal (ASHBY; JONES, 1980).

Na oxidação a seco quantifica-se a tendência do material se oxidar em termos de energia necessária para criar o óxido do material com o oxigênio. Como a oxidação em meio úmido envolve o fluxo de elétrons, a tendência de um metal oxidar em solução é descrita usando uma escala de voltagem. A figura 60 mostra as diferenças de voltagem necessárias para cessar a oxidação de vários metais em água e são semelhantes às informações da tabela 40, com as energias de oxidação (ASHBY; JONES, 1980).

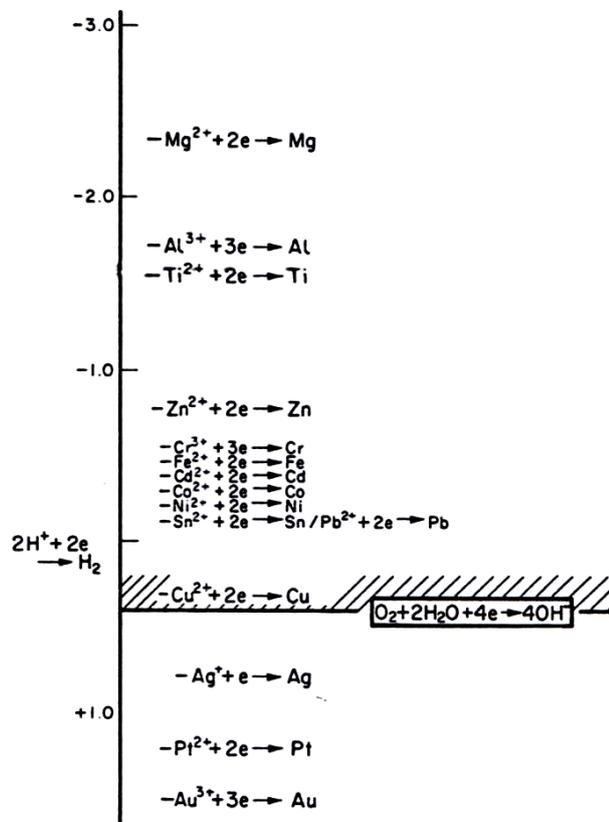


FIG. 60 Voltagens de corrosão em meio úmido a 300K (ASHBY; JONES, 1980, p.209).

Para entender o que estas voltagens significam divide-se as regiões anódica e catódica de um pedaço de ferro (FIG. 61). No catodo, o oxigênio é reduzido à  $\text{OH}^-$ , absorvendo elétrons e o metal se torna carregado positivamente. A reação continua até que o potencial se eleve a  $+0,401 \text{ V}$ , quando a atração coulombiana entre os íons metálicos carregados positivamente e os íons  $\text{OH}^-$  carregados negativamente é tão grande que os íons  $\text{OH}^-$  são empurrados de volta para a superfície e reconvertidos em  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{O}_2$ , interrompendo a reação (ASHBY; JONES, 1980).

No anodo, íons  $\text{Fe}^{++}$  são formados, deixando elétrons no metal que adquire uma carga negativa. Quando seu potencial cai para  $-0,440 \text{ V}$ , a reação cessa pelo mesmo motivo anterior. Se o anodo e o catodo são conectados, os elétrons fluem de um para o outro, o potencial cai e ambas reações recomeçam. A diferença de voltagem é a força eletromotriz para a reação de oxidação em meio úmido. Quanto maior ela for, maior será a tendência do metal oxidar (ASHBY; JONES, 1980).

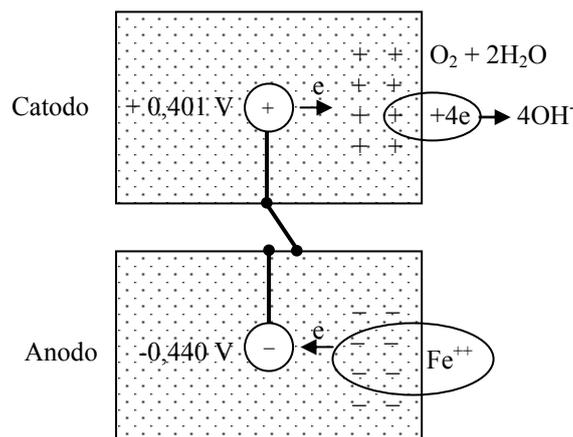


FIG. 61 Voltagens que governam a corrosão em meio úmido (ASHBY; JONES, 1980, p. 210).

Nos experimentos “in vitro” do presente trabalho, houve maior liberação de íons Al do que de íons Ti. As voltagens de corrosão da figura 60 indicam que quando dois metais diferentes são colocados juntos em meio úmido, o metal com maior voltagem de corrosão se torna o anodo e é atacado. O metal com menor voltagem de corrosão se torna o catodo, onde a reação do oxigênio acontece, e não é atacado (ASHBY; JONES, 1980). O Al tem maior voltagem de corrosão do que o Ti, por isso é preferencialmente liberado durante a corrosão da liga Ti-6Al-4V.

As taxas de corrosão em meio úmido encontrados na prática têm pequena relação com os valores de voltagem como força motriz para a oxidação em meio

úmido. A perda superficial aproximada de alguns metais em mm por ano em água pode ser vista na figura 62. Elas são quase o inverso da ordem esperada em termos de voltagem de oxidação. A taxa lenta de oxidação em meio úmido do Al ocorre porque é muito difícil prevenir a formação de uma camada fina de  $Al_2O_3$  na superfície do metal por oxidação em meio seco. Entretanto, em meios contendo íons cloro (água do mar, fluidos corporais) o Al sofre rápida corrosão porque os íons cloro tendem a romper a camada protetora de  $Al_2O_3$  (ASHBY; JONES, 1988). Isto explicaria a maior liberação de Al do que de Ti e V no experimento “in vivo”, pois os fluidos intersticiais possuem alta concentração de cloro.

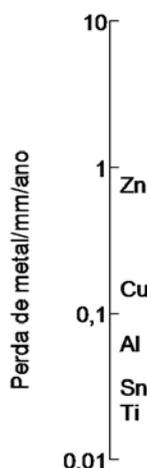


FIG. 62 Taxa de corrosão de alguns metais em água pura (ASHBY; JONES, 1980, p. 211).

## TITÂNIO NOS TECIDOS

O titânio não é um elemento essencial para humanos (WOODMAN et al., 1984b). Apesar de nenhuma reação sistêmica ou local ao Ti ter sido documentada (MEYER et al., 2006; SEDARAT et al., 2001; EGENI et al., 1996; WEINGART et al., 1994; KELLER et al., 1985) e apesar do Ti ser considerado um metal inerte, alguns estudos identificaram potencial de toxicidade metabólica e hematológica (WOODMAN et al., 1984b), com proliferação de fibroblastos, osteólise peri-implantar, diminuição no número e atividade de osteoblastos, macrófagos e leucócitos (SALDAÑA et al., 2006), prejudicando a osteogênese (WENNERBERG et al., 2004).

No presente trabalho, níveis de Ti maiores do que os mensurados nos grupos

controles (9,74 ppb no rim, 10,13 ppb no fígado e 10,28 ppb nos pulmões) foram medidos nos rins (11,48 ppb e 11,24 ppb) e no fígado (11,57 ppb e 11,31 ppb) dos coelhos após 4 e 12 semanas de inserção dos mini-implantes, e nos pulmões (11,27 ppb) após 12 semanas (TABS. 4, 6 e 8). Em outras palavras, nos rins e no fígado (FIGS 38 e 39), os níveis básicos de Ti medidos nos grupos controle não sofreram aumento significativo após 1 semana de implantação ( $p > 0,05$ ), aumentaram significativamente após 4 semanas ( $p < 0,05$ ) e tiveram uma queda em 12 semanas ( $p < 0,05$ ) permanecendo, porém, acima dos valores básicos. Este comportamento sugere um pico máximo de acúmulo de Ti nos rins e no fígado após 4 semanas de implantação de mini-implantes, com uma tendência de diminuição gradativa deste acúmulo até 12 semanas. Segundo Finet et al. (2000), o remodelamento ósseo reduz a liberação de Ti, assim como o crescimento da camada de óxido de titânio, explicando a diminuição da concentração deste elemento nos tecidos, entre 4 e 12 semanas de implantação. A avaliação de um período maior de implantação seria interessante para confirmar se a diminuição da concentração de Ti continua a ocorrer após 12 semanas e quando os valores iniciais de Ti são atingidos, visto que segundo Zaffe et al. (2003), a liberação de Ti cessa após o osso se depositar sobre as superfícies de titânio.

Nos pulmões (FIG. 40), o comportamento observado foi diferente, com um aumento gradativo dos níveis de Ti de 1 semana para 4 semanas de implantação ( $p > 0,05$ ) e de 4 semanas para 12 semanas de implantação ( $p < 0,05$ ). Este comportamento sugere que os pulmões sejam o principal local de acúmulo de Ti advindo da corrosão dos mini-implantes, concordando com a observação feita por Frisken et al. (2002) que afirmaram que os pulmões são uma via importante de excreção de Ti.

Os resultados do presente trabalho demonstram que ocorre difusão de titânio no organismo proveniente da corrosão de mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V e que esta dissolução leva algumas semanas para ser detectada. Segundo Egeni et al. (1996), a maior parte do titânio liberada pelos implantes é devida ao atrito e à inflamação peri-implante e não às propriedades químicas do metal, que apresenta alta resistência à corrosão.

Vários pesquisadores também encontraram aumento nas concentrações de Ti em diferentes órgãos, após períodos variados de implantação (WOODMAN et al.,

1984b; LUGOWSKI et al., 1991; SCHLIEPHAKE et al., 1993). Woodman et al. (1984b) notaram um aumento significativo nos níveis de Ti nos pulmões (958 ppb), baço (90,63 ppb) e linfonodos regionais (524,33 ppb) de macacos após 76 meses com dispositivos de fixação óssea de liga Ti-6Al-4V, quando comparados com os macacos dos grupos controles (137,08 ppb, 20,15 ppb e 98,71 ppb, respectivamente). Elevações temporárias nos níveis de Ti foram observadas no fígado (27,67 ppb) e nos músculos adjacentes (67,72 ppb), mas depois os níveis tenderam a retornar aos valores medidos nos grupos controles (15,64 ppb e 14,21 ppb, respectivamente). Lugowski et al. (1991) implantaram discos de Ti-6Al-4V em coelhos e observaram aumento na concentração de Ti no cérebro (menos de 0,10 ppm), rim (0,247 ppm), fígado (0,482 ppm), pulmão (0,224 ppm) e baço (0,299 ppm) após 2 anos. Schliephake et al. (1993) encontraram, após 5 meses de implantação de parafusos de Ti, concentrações elevadas de Ti (135,7 ppb) nos pulmões de miniporcões. As concentrações nos rins (2,92 ppb) e no fígado (11,5 ppb) também foram maiores do que as concentrações do grupo controle.

No entanto, alguns autores observaram que não houve aumento na concentração de Ti na maioria dos órgãos testados (KELLER et al., 1985; WEINGART et al., 1994; EGENI et al., 1996; FINET et al., 2000; FRISKEN et al., 2002). Keller et al. (1985) inseriram implantes na mandíbula de 3 macacos por 52 a 76 semanas e observaram aumento na concentração de Ti somente nos pulmões (2,07 ppm) em relação ao animal controle (0,27 ppm). Nos demais órgãos pesquisados (fígado, baço, rins, coração, músculos e linfonodos) os níveis de Ti ficaram abaixo do limite de detecção. Uma falha de metodologia apontada pelos próprios autores foi o pequeno número de animais utilizados. Weingart et al. (1994) observaram altas concentrações de Ti nos linfonodos de cães variando de 0,16 a 9,0 ppm após 40 semanas da inserção de parafusos de Ti, mas observaram baixa concentração de Ti (0,01 a 0,21 ppm) nos demais órgãos pesquisados (cérebro, cerebelo, baço, rins, pulmões e fígado). Egeni et al. (1996) observaram que as concentrações de Ti nos órgãos de coelhos que tiveram diferentes implantes de Ti inseridos na tíbia estavam abaixo do limite de detecção após 30 dias de implantação. Porém, concentrações de Ti foram mensuradas no cérebro (1,91 ppm), coração (1,84 ppm) e rins (1,88 e 2,95 ppm) após 180 dias. Finet et al. (2000) inseriram implantes de Ti cp e de liga Ti-6Al-4V na tíbia de ovelhas por 4 a 12

meses. Concentrações aumentadas de Ti foram observadas aos 4 meses no fígado (25,3 e 26,6 ppm) e aos 12 meses no tecido mole ao redor do implante (44,1 e 43,7 ppm) e nos linfonodos (35,9 e 40,5 ppm). Os níveis de Ti no baço, rins e pulmões permaneceram abaixo do limite de detecção em todos os períodos testados. Frisken et al. (2002) inseriram um implante de Ti na mandíbula de ovelhas e observaram que o nível de Ti nos pulmões foi de 125 ppb no grupo controle e variou de 40 a 300 ppb nos grupos experimentais (1, 4, 8 e 12 semanas). O nível de Ti nos linfonodos variou de 130 a 320 ppb nos animais do grupo controle. Nos linfonodos próximos aos implantes que falharam em se osseointegrar o nível de Ti medido após 4 semanas foi de 1719 ppb e após 8 a 12 semanas foi de 2882 ppb. Não houve aumento significativo nos níveis de Ti no baço e no fígado. O mais provável é que o aumento dos níveis de Ti foi um resultado da dissolução do óxido superficial devido à reação inflamatória local.

Os resultados do presente trabalho estão de acordo com os resultados apresentados por Woodman et al. (1984b), Lugowski et al. (1991) e Schliephake et al. (1993), que demonstraram aumento da concentração de Ti nos órgãos dos animais experimentais, mas discordam dos resultados de Keller et al. (1985), Weingart et al (1994), Egeni et al. (1996), Finet et al (2000) e Frisken et al. (2002), que não evidenciaram aumento nos níveis de Ti em alguns órgãos. A causa da falha destes autores em medir os níveis sistêmicos de Ti pode ser atribuída à utilização de um método de análise inadequado ou à baixa liberação de Ti em relação ao peso do animal.

Grande parte destes estudos apresentou concentrações de Ti nos órgãos maiores do que os valores medidos no presente trabalho. A diferença entre os valores medidos em diferentes estudos pode ser explicada de várias formas.

Primeiro, o número, o tamanho e o formato dos implantes utilizados, pois o volume total de superfície de implante em contato com os tecidos é diferente. Por exemplo, a área calculada dos implantes utilizados por Woodman et al. (1984b), foi de 887 cm<sup>2</sup> para o implante femural, 757 cm<sup>2</sup> para o implante tibial e 578 cm<sup>2</sup> para o implante humeral, enquanto a área média dos mini-implantes ortodônticos utilizados neste estudo foi de 5 mm<sup>2</sup>.

Segundo, depende do modelo animal, pois a quantidade de massa corporal é muito diferente entre as espécies comumente utilizadas, variando, por exemplo, de 3

kgf para coelhos a até 40 kgf para ovelhas.

Além disso, o período de implantação também tem grande influência na corrosão dos dispositivos, assim como os procedimentos de preparo das amostras e o método de análise são fatores determinantes.

Adicionalmente, fatores ambientais incluindo dieta, permanência em gaiolas, qualidade do ar e suprimento de água podem contribuir para variações na detecção dos elementos metálicos.

Por fim, parâmetros como tratamentos de superfície, limpeza e passivação dos implantes contribuem para as características de corrosão de um dado sistema de implantes (KELLER et al., 1985).

## ALUMÍNIO NOS TECIDOS

De acordo com Hanawa (2004) os componentes mais perigosos presentes nas ligas utilizadas como biomateriais são o Co nas ligas Co-Cr, o Ni no aço inoxidável e o V na liga Ti-6Al-4V. No entanto, as pequenas porcentagens tanto de V quanto de Al contidas na liga Ti-6Al-4V são potencialmente tóxicas (LATYSH et al., 2006) por causa da corrosão sobre fadiga que os biomateriais sofrem nos fluidos corporais (LATYSH et al., 2006; TIAN et al., 2005; SEDARAT et al., 2001). O alumínio não é um elemento essencial para humanos e tem sido considerado atóxico quando ingerido por via oral, porque é pobremente absorvido pelo trato gastro-intestinal. No entanto, se a via de absorção é venosa, várias condições tóxicas podem se manifestar (WOODMAN et al., 1984b). Os íons Al afetam a proliferação, diferenciação e atividade metabólica de osteoblastos (SALDAÑA et al., 2006). Alguns efeitos colaterais relacionados ao acúmulo de Al no corpo humano são encefalopatias, mal de Alzheimer (LIU et al., 2005), osteomalácia, anemia, granulomatose e fibrose pulmonar (SEDARAT et al., 2001; WOODMAN et al., 1984b).

Altas concentrações de Al foram medidas nos tecidos dos coelhos (TABS. 10, 12 e 14), mas estas se mantiveram constantes desde os grupos controle até os grupos de 12 semanas ( $p > 0,05$ ), tanto nos rins (61,78 ppm, 67,76 ppm, 63,42 ppm, 63,39

ppm), quanto no fígado (53,49 ppm, 58,85 ppm, 52,07 ppm, 51,16 ppm) e nos pulmões (110,87 ppm, 112,52 ppm, 107,76 ppm, 105,30 ppm) (FIGS. 41, 42 e 43). Isto pode estar relacionado ao fato do Al ser um elemento presente nos alimentos, na água e no ar (LIU et al., 2005; URBAN et al., 2000).

Segundo Brune (1986), vários tecidos e fluidos biológicos contêm elementos em concentrações que variam entre indivíduos. Conseqüentemente, quantidades pequenas de um elemento liberadas em condições de corrosão “in vivo” podem ser difíceis de serem distinguidas da quantidade naturalmente existente (BRUNE, 1986). Como todas as condições experimentais foram controladas, conclui-se que tanto os coelhos do grupo controle quanto os coelhos dos grupos experimentais tiveram acesso ao Al advindo do ambiente, antes do período experimental, durante o período de crescimento e desenvolvimento prévio. Assim, como a concentração de Al nos tecidos era muito alta, a contribuição de Al vinda da corrosão dos mini-implantes ortodônticos foi muito pequena e não teve significância estatística.

Outros autores também observaram altas concentrações de Al nos órgãos de animais experimentais. Woodman et al. (1984b) notaram níveis elevados de Al nos rins (108,40 ppb), baço (214,40 ppb), fígado (166,80 ppb) e músculo (139,43 ppb) de macacos do grupo controle. Estes valores se mantiveram constantes após 76 meses de implantação de dispositivos de Ti-6Al-4V (101,97 ppb, 179,31 ppb, 139,74 ppb, 133,71 ppb, respectivamente). Entretanto, os níveis elevados de Al que foram medidos nos pulmões e nos linfonodos dos animais controles (281,23 ppb e 74,13 ppb, respectivamente) aumentaram ainda mais após 76 meses de implantação (1297,64 ppb e 3573,07 ppb, respectivamente).

Por outro lado, Lugowski et al. (1991) implantaram discos de Ti-6Al-4V em coelhos e observaram baixos níveis de Al no cérebro (1,56 ppm), rim (2,36 ppm), fígado (0,87 ppm), pulmões (3,03 ppm), baço (2,83 ppm) após 2 anos.

Godal et al. (1995) mediram a concentração normal de Al no fígado de renas, alces e ovelhas. Os valores médios foram 0,56 ppm para renas, 0,06 ppm para alces e 0,09 ppm para ovelhas. Segundo os autores, a concentração normal de Al no fígado de humanos é de 1,4 ppm e a razão para as diferenças de concentração entre espécies está relacionada aos hábitos alimentares.

Os valores medidos por Woodman et al. (1984b) foram maiores do que os medidos no presente trabalho, enquanto que os valores mensurados por Lugowski et

al. (1991) e Godal et al. (1995) foram bem menores. Estas diferenças estão relacionadas a variações no número de implantes, no modelo animal, no tamanho e formato do implante, no período de implantação, nos procedimentos de preparo das amostras e no método de análise.

## VANÁDIO NOS TECIDOS

Ao contrário do Ti e do Al, o V é considerado um elemento essencial, está presente nas células dos mamíferos (HEINEMANN et al., 2003; RAE, 1986), apesar de nenhuma função biológica ter sido identificada (FOOD, 2001). O V tem o potencial de atuar na terapia adjunta de pacientes diabéticos devido às suas propriedades do tipo insulina (HEINEMANN et al., 2003). Porém, a diferença entre a dose essencial e a dose tóxica de V é muito pequena, por isso ele é considerado altamente tóxico entre os elementos nutricionalmente necessários (WOODMAN et al., 1984b). O V é citotóxico para macrófagos e fibroblastos (TIAN et al., 2005; RAE, 1986), pode incitar reações locais e sistêmicas, inibir a proliferação celular (SEDARAT et al., 2001) e causar lesões renais. Por apresentar apreciável capacidade de ligação aos tecidos, ele pode se acumular em tecidos como fígado, rins, osso e baço (HEINEMANN et al., 2003).

Neste trabalho, a análise dos tecidos dos coelhos demonstrou aumento na concentração de V após 4 semanas de implantação de mini-implantes ortodônticos ( $p < 0,05$ ) nos rins (0,76 ppb), no fígado (0,79 ppb) e nos pulmões (0,81 ppb), quando comparado aos valores controles (0,42 ppb, 0,43 ppb e 0,43 ppb, respectivamente) e de 1 semana (0,49 ppb, 0,51 ppb e 0,46 ppb, respectivamente). Após 12 semanas os valores diminuíram (0,56 ppb, 0,57 ppb e 0,55 ppb, respectivamente), mas continuaram acima dos valores medidos nos grupos controles ( $p < 0,05$ ) (TABS. 16, 18 e 20). Este comportamento foi semelhante ao comportamento das concentrações de Ti nos rins e no fígado, pois houve um pico máximo de acúmulo de V nos rins, no fígado e nos pulmões após 4 semanas de implantação de mini-implantes, com uma tendência de diminuição gradativa deste acúmulo até 12 semanas (FIGS. 44, 45 e 46). A explicação para o fato seria que o

remodelamento ósseo e o crescimento da camada de óxido de titânio reduzem a liberação de V (FINET et al., 2000; ZAFFE et al., 2003), causando a diminuição da concentração de V nos tecidos, entre 4 e 12 semanas de implantação. A avaliação de um período maior de implantação seria interessante para confirmar se a diminuição da concentração de V continua a acontecer após 12 semanas e quando os valores iniciais de V são atingidos.

Woodman et al. (1984b) também observaram aumento temporário de V nos pulmões de macacos com dispositivos de Ti-6Al-4V, mas não encontraram evidência de acúmulo de V em outros órgãos, sugerindo que mesmo que o V seja o mais tóxico dos três metais da liga Ti-6Al-4V, é improvável que ele cause toxicidade sistêmica como resultado de sua liberação por implantes de liga Ti-6Al-4V.

Lugowski et al. (1991) implantaram discos de Ti-6Al-4V em coelhos e mediram baixas concentrações de V no cérebro (0,011 ppm), rins (0,315 ppm), fígado (0,056 ppm), pulmões (0,015 ppm) e baço (0,031 ppm) após 2 anos. Os valores de V medidos nestes dois estudos foram maiores do que os medidos no presente trabalho e estas diferenças se devem a diferenças nas metodologias empregadas (número de implantes, modelo animal, tamanho e formato do implante, período de implantação, procedimentos de preparo das amostras e método de análise).

## TITÂNIO, ALUMÍNIO E VANÁDIO NO SANGUE

Devido às dificuldades óbvias de coletar órgãos de humanos para identificar níveis de Ti, Al e V provenientes da dissolução de implantes de liga Ti-6Al-4V, a análise do sangue é uma ferramenta útil (BIANCO et al., 1996a).

Os resultados das medições de íons metálicos no sangue dos coelhos mostraram baixas concentrações de Ti, Al e V durante todo o período do experimento (TABS. 22, 24 e 26). O comportamento dos três elementos no sangue foi semelhante, havendo uma leve tendência de aumento das concentrações com o tempo (FIGS. 47, 48 e 49). Entretanto, este aumento não foi significativo estatisticamente nos períodos testados (controle, 1, 4 e 12 semanas) para o Ti (10,45 ppb, 10,55 ppb, 10,87 ppb e 11,29 ppb, respectivamente) e para o V (0,43

ppb, 0,43 ppb, 0,44 ppb e 0,46 ppb, respectivamente) ( $p > 0,05$ ). Para o Al, o aumento na concentração não foi significativo até 4 semanas (69,96 ppb, 70,34 ppb e 71,85 ppb, respectivamente) ( $p > 0,05$ ). Entretanto, a concentração de Al no sangue se mostrou significativamente maior (73,29 ppb) após 12 semanas de inserção de mini-implantes ortodônticos ( $p < 0,05$ ).

A explicação para as baixas concentrações de íons metálicos no sangue dos coelhos, apesar da evidência de corrosão dos mini-implantes pelo aumento da concentração de íons nos tecidos distantes apóia-se na farmacocinética dos íons metálicos no organismo. Heinemann et al. (2003) examinaram a farmacocinética do V após a infusão de uma dose intravenosa única (90 ml) de uma solução comercial de albumina contendo grande quantidade de V (47,6  $\mu\text{g}$ ) em 5 voluntários saudáveis. A concentração de V no sangue diminuiu rapidamente nas primeiras horas. Após 24 h a concentração caiu para 30% do valor imediatamente após a infusão. Depois disso a concentração de V no sangue diminuiu mais lentamente, se aproximando dos valores anteriores à infusão, após 31 dias da infusão. Azay et al. (2001) mediram a quantidade de V no sangue de ratos após administração intravenosa de um agente antidiabético contendo sulfato de vanádio, numa dose de 3,025 mg/kg. A concentração de V no sangue diminuiu de 2,0 para 0,4 mg/l nas primeiras 5 h e de 0,4 para 0,035 mg/l em 60h. Depois de 60 h, a concentração diminuiu lentamente e uma média de 10  $\mu\text{g/l}$  de V ainda foi detectada no sangue após 21 dias da administração da droga. Baseado nestes estudos, supõe-se que os íons metálicos liberados pela corrosão dos mini-implantes ortodônticos entram na corrente sanguínea e são rapidamente transportados e armazenados nos tecidos distantes ou eliminados do organismo. Sendo assim, a concentração de íons metálicos no sangue permanece sempre próxima aos valores normais.

Resultados semelhantes aos observados no presente estudo foram encontrados por Woodman et al. (1984b), que inseriram dispositivos de fixação óssea de Ti-6Al-4V em macacos por 76 meses. Os pesquisadores não observaram aumento na concentração de Ti (2,75 ppb no controle e 2,71 ppb no grupo experimental) e de V (0,26 ppb no controle e 0,27 ppb no grupo experimental) no sangue, mas relataram que os níveis de Al estavam elevados (264,34 ppb no controle e 472,41 ppb no grupo experimental) no sangue dos animais. Devido ao potencial de toxicidade neurológica, níveis elevados de alumínio no sangue são alarmantes.

Acredita-se que maiores valores de Al foram encontrados no sangue após 12 semanas de implantação porque a quantidade de Al liberada pela liga Ti-6Al-4V é maior do que a quantidade de Ti e de V, como observado nos experimentos “in vitro”. Assim, após um período longo de implantação (12 semanas) os níveis de Al se tornaram significativamente maiores, mas não foram visualizados nos tecidos porque a quantidade pré-existente era extremamente maior (ppm) do que a quantidade liberada pela liga e presente no sangue (ppb).

Outros autores não encontraram aumento na concentração de íons no sangue de animais e de pacientes após a utilização de implantes por tempos variados. Smith et al. (1997) mediram baixos níveis de Ti, Al e V no sangue de pacientes, antes e após a colocação de implantes de Ti-6Al-4V. O nível médio de Ti no sangue antes da implantação foi de 3,18 ppb, de Al foi de 3,96 ppb e de V foi de 0,20 ppb. Todos os níveis permaneceram próximos a estes valores após 3 anos de implantação. Os autores concluíram que não houve aumento significativo dos níveis sistêmicos de Ti, Al e V relacionados à inserção de implantes de Ti-6Al-4V. Porém, estes achados não eliminam a possibilidade de acúmulo destes metais em tecidos distantes.

Bianco et al. (1996a) inseriram implantes de Ti em coelhos por 2 semanas a 1 ano e mediram as concentrações de Ti no sangue para determinar se algum transporte sistêmico mensurável de Ti estava acontecendo. Em todos os intervalos estudados, as médias do grupo com implantes (3,44 a 5,42 ppb) não aumentou em comparação com as médias do grupo controle (5,01 a 6,16 ppb). Os autores concluíram que não houve transporte sistêmico significativo de titânio liberado pela dissolução passiva de um implante de titânio na ausência de atrito. Foi sugerido que a concentração de Ti no sangue não é um indicativo do nível de Ti nos tecidos e que uma medição dos níveis de Ti nos tecidos distantes é um meio mais real de medir o transporte sistêmico e o acúmulo de íons metálicos.

No entanto, outros autores observaram algum aumento na concentração de íons metálicos no sangue. Egeni et al. (1996) inseriram implantes de Ti na tíbia de coelhos e observaram que após 30 dias a concentração de Ti no sangue estava abaixo do limite de detecção. Entretanto, após 180 dias foi medido 1,185 ppm de Ti no sangue dos coelhos.

Segundo Jacobs et al. (1991), as concentrações de Ti, Al e V no sangue de pacientes sem implantes é de 4,1 ppb, 2,15 ppb e abaixo do limite de detecção (0,81

ppb), respectivamente. Entretanto, as concentrações de Ti, Al e V no sangue de pacientes com implantes de quadril de Ti-6Al-4V que falharam foram de 8,08 ppb, 2,16 ppb e 1,3 ppb, respectivamente. A faixa de concentração de metais descrita na literatura é consideravelmente ampla devido às diferenças individuais.

Jacobs et al. (1998) mediram as concentrações de Ti, Al, Co e Cr no sangue de 55 pacientes com próteses articulares e de 20 pacientes controles. Após 36 meses, os pacientes com próteses bem sucedidas tiveram um aumento na concentração de Ti no sangue de até 3 vezes o valor do grupo controle, e um aumento nos valores de Co de até 5 vezes. A corrosão por atrito entre a cabeça e o pescoço dos implantes de articulação foi a principal fonte de liberação de íons metálicos que causaram o aumento nas concentrações de metais no sangue.

Ahmed e Banerjee (1995) desenvolveram um método para determinar a concentração de vanádio em amostras biológicas (sangue e urina). A concentração de V no sangue de um paciente com problemas cardíacos foi de 8,0 µg/l, de um paciente com câncer pulmonar foi de 366,0 µg/l e num adulto normal foi de 10,0 µg/l.

Urban et al. (2000) estudaram a disseminação de partículas para o fígado, baço e linfonodos em pacientes que se submetem a uma reposição total de quadril ou joelho. A concentração de titânio no sangue do paciente com a maior concentração de partículas no fígado foi de 1203 ppb. O valor normal para indivíduos sem implantes de titânio é de menos de 2 ppb. Os achados deste paciente sugerem que os níveis de metal no sangue podem refletir a extensão de deposição dos produtos de degradação metálica em tecidos distantes.

## EXTRAPOLAÇÃO DOS RESULTADOS “IN VIVO” PARA A EXPERIÊNCIA CLÍNICA

Apesar da liga Ti-6Al-4V possuir boa resistência à corrosão devido ao óxido superficial estável que se forma espontaneamente quando exposta ao ar, os resultados encontrados neste estudo demonstraram que a inserção de mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V leva a um aumento na deposição de Ti, Al e V nos órgãos distantes de coelhos, após 4 e 12 semanas de implantação.

A explicação para isso é que, após a implantação cirúrgica, o fluido extracelular

tecidual banha constantemente os dispositivos implantados, alterando a estabilidade da camada passiva e aumentando a liberação de íons metálicos. Devido a este ambiente corrosivo, todos os materiais metálicos utilizados na fabricação de implantes, incluindo os mais resistentes à corrosão, sofrem dissolução eletroquímica (SALDAÑA et al., 2006). Em seguida, os íons metálicos se ligam a moléculas protéicas e são transportados pela circulação sanguínea, tendo acesso a órgãos distantes (WOODMAN et al., 1984a). Vale a pena ressaltar que íons metálicos podem também ter sido transportados e acumulados em outros locais que não foram examinados neste estudo.

Segundo Gioka et al. (2004), uma maior liberação de íons pode ocorrer em períodos de tempo maiores dos que os empregados experimentalmente. Todavia, como o uso de mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V tem um tempo de uso clínico limitado, os pequenos valores de Ti, Al e V liberados no presente estudo não constituem uma situação alarmante.

A ocorrência de íons metálicos nos órgãos de pessoas saudáveis varia numa faixa considerável. Existe pouca informação sobre os efeitos patológicos em humanos devido ao aumento dos níveis sistêmicos de metais. Em vista da falta de informações, a quantidade de Ti, Al e V que pode ser absorvida por indivíduos normais ainda não foi especificada, nem os riscos associados com os níveis existentes após longo período de implantação. Devido a este estado de incerteza, uma conduta cautelosa é recomendada (BOBBS; MINSKI, 1980)

O limite entre níveis normais e níveis tóxicos de íons metálicos no corpo humano ainda é desconhecido. Os níveis máximos toleráveis de Al e V em coelhos são de 200 ppm e 10 ppm, respectivamente. Não existe nível máximo tolerável de Ti para coelhos porque não foram encontradas evidências de toxicidade oral ao Ti (SARGEANT; GOSWAMI, 2007).

O consumo diário recomendado de vários elementos tem sido pesquisado por vários investigadores (FOOD, 2001; BRUNE, 1986). O consumo diário de um elemento específico pode variar consideravelmente de acordo com os diferentes hábitos de alimentação e localização geográfica, enquanto grandes discrepâncias podem ocorrer entre as compilações de diferentes autores sobre o consumo de um mesmo elemento (BRUNE, 1986). O consumo diário de Ti, Al e V é de 0,7 mg/dia, 5,7 mg/dia e 1,8 mg/dia, respectivamente (FOOD, 2001; BRUNE, 1986). As

quantidades de Ti, Al e V liberadas por mini-implantes ortodônticos ficaram bem abaixo do consumo diário destes elementos através da alimentação e da água.

É difícil estabelecer uma relação direta entre a concentração de elementos nos tecidos e uma resposta tecidual específica (TSUBOI et al., 1996). O fígado, o baço, os linfonodos e as células no sistema fagocitário mononuclear podem acumular pequenas quantidades de uma variedade de materiais exógenos sem importância clínica aparente, como foi o caso da maioria dos pacientes no estudo de Urban et al. (2000). No entanto, um grande acúmulo de partículas exógenas, incluindo fragmentos de implantes, pode induzir granulomas ou lesões granulomatosas, que podem comprometer a função do órgão. Essa situação foi observada em um paciente do estudo de Urban et al. (2000), que apresentou grande acúmulo de partículas da liga Ti-6Al-4V e desenvolveu lesão granulomatosa no fígado e no baço, necessitando tratamento cirúrgico. O destino das partículas no fígado e no baço é desconhecido, mas o exemplo do dióxido de tório, que persiste no fígado 20 a 30 anos após sua injeção como material de contraste radiográfico, ilustra a retenção em longo prazo de materiais particulados pelos órgãos.

Um mecanismo provável que explicaria a concentração de íons nos órgãos distantes seria o seguinte: após a liberação de partículas e íons metálicos nas proximidades do mini-implante devido à corrosão, ocorre absorção destes pelas células, que realizam a degradação lisossomal, dando origem a partículas parcialmente degradadas. Subseqüentemente, ocorre transporte pelos vasos sanguíneos locais para órgãos distantes (FRISKEN et al., 2002; TSUBOI et al., 1996).

Outro mecanismo que pode estar envolvido no transporte sistêmico dos produtos de corrosão dos implantes é o sistema linfático (BIANCO et al., 1996b). A presença de partículas dos implantes em linfonodos axilares é um indicativo de que as partículas entraram na circulação sanguínea e podem se disseminar para qualquer parte do corpo (com exceção do cérebro) (LUNDEEN et al., 1998).

Estudando pacientes portadores de próteses de articulação, Urban et al. (2000) observaram que o transporte linfático foi a maior rota de disseminação de partículas geradas pelas próteses. As partículas migraram pelos canais linfáticos perivasculares como partículas livres ou foram fagocitadas por macrófagos. A maioria das partículas disseminadas era menor do que 1  $\mu\text{m}$ , mas partículas de até

50  $\mu\text{m}$  foram identificadas nos linfonodos. Os autores citaram também a possibilidade de disseminação hematogena por monócitos circulantes e a entrada de pequenas partículas diretamente na corrente sanguínea.

Zaffe et al. (2003) observaram Ti dentro do citoplasma de células sanguíneas do tecido mole vizinho a placas e grades de Ti. As células sanguíneas contendo Ti podem contribuir para a remoção de Ti dos tecidos vizinhos aos implantes e podem entrar nos órgãos, levando ao acúmulo do elemento neste tecido. A drenagem do Ti do tecido peri-implante pelas células pode representar um modo de drenagem alternativo e pode contribuir para manter o nível de Ti baixo a distâncias maiores do que 1mm da superfície do implante, como foi observado por Zaffe et al. (2003).

## SUPERFÍCIE DOS MINI-IMPLANTES

Apesar da comprovação da corrosão dos mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V pela observação do aumento da concentração de íons metálicos nos tecidos dos coelhos, a análise por microscopia eletrônica de varredura das superfícies dos mini-implantes retirados da tíbia dos coelhos após 1, 4 e 12 semanas de implantação (FIGS 51, 52 e 53, respectivamente) não demonstrou alterações na morfologia superficial que pudessem ser relacionadas à corrosão dos dispositivos, quando comparados com mini-implantes novos (FIG. 50).

A superfície do mini-implante novo apresenta marcas de usinagem oriundas do processo de fabricação (FIG. 50E). Defeitos pontuais (FIG. 50F) também podem ser observados, sendo locais propícios ao início da corrosão dos dispositivos. Huang et al (2003) observaram em seu experimento com fios ortodônticos de NiTi que os defeitos superficiais pré-existentes foram os locais preferenciais para corrosão devido às maiores tensões residuais e/ou à não uniformidade da camada de óxido sobre os defeitos superficiais (HUANG et al., 2003). Quanto melhor o acabamento de superfície, maior é a resistência à corrosão (ES-SOUNI et al., 2002), sendo o inverso verdadeiro.

Na superfície do mini-implante de 1 semana, as marcas de usinagem são visíveis (FIG. 51F), porém os defeitos pontuais são pouco evidentes (FIG. 51D). No

mini-implante de 4 semanas, as marcas de usinagem são evidentes (FIG. 52F), assim como os defeitos de superfície (FIG. 52C). Após 12 semanas de implantação as marcas de usinagem (FIG. 53F) e os defeitos na superfície ainda estão presentes (FIG. 53D).

Os resultados do presente trabalho discordam dos resultados apresentados por Zaffe et al. (2003), pois os autores observaram que após a liberação de íons metálicos por placas e grades de Ti para o osso e tecido mole vizinho, a remoção de metal foi tão evidente que produziu grandes modificações na superfície do titânio, quando observada por microscopia eletrônica de varredura, após 6 meses de implantação.

McQueen et al. (1982) estudaram as características superficiais de implantes de titânio que permaneceram implantados nos maxilares de humanos por até 8 anos e observaram que a camada de óxido sobre a superfície dos implantes de titânio aumentou em espessura, de aproximadamente 50 Å antes da implantação, para aproximadamente 2000 Å após 8 anos de uso. Esta observação indica que os implantes de titânio inseridos em humanos têm uma interação ativa com os tecidos. Existe remodelação não somente no osso, mas também no óxido superficial do titânio (ROBERTS et al., 1989).

Segundo Hanawa e Ota (1991), o óxido superficial dos implantes de Ti cresce e absorve minerais durante sua implantação, após as proteínas terem sido adsorvidas. Além de reagir com íons minerais, o óxido interage com a água e outros constituintes dos fluidos biológicos, causando remodelamento da superfície em contato com o sistema biológico. A espessura do óxido nas superfícies do Ti cp e da liga Ti-6Al-4V aumenta para 4 a 8 nm após imersão em solução aquosa. Estas alterações não foram visualizadas nos aumentos empregados no presente estudo, mas sugere-se que as diferenças na morfologia de superfície observadas entre mini-implantes novos e mini-implantes removidos das tíbias dos coelhos se devam a alterações na camada de óxido de titânio.

## ESCOLHA DA SOLUÇÃO DE IMERSÃO

Vários estudos “in vitro” foram feitos para medir a corrosão de implantes metálicos. Estes estudos empregam soluções eletrolíticas isotônicas fisiológicas tais como solução salina, solução de Ringer, solução de Tyrode e solução de Hank. Estes eletrólitos simulam os fluidos corporais reproduzindo as concentrações de vários sais (WILLIAMS et al., 1988).

Em 2005, Okazaki e Gotoh compararam a liberação de íons por vários biomateriais metálicos em diversas soluções fisiológicas que simulam fluidos corporais humanos para determinar a solução teste que melhor simularia as condições do ambiente corporal. As soluções testadas foram: meio  $\alpha$ , PBS, soro bovino, solução salina, saliva artificial, cisteína, ácido láctico e HCl. A liberação de Ti, Al e V pela liga Ti-6Al-4V foi maior em HCl, ácido láctico e cisteína. Nos demais meios, a concentração dos três metais foi muito baixa, por vezes abaixo do limite de detecção. Por esta razão, no presente estudo, o meio escolhido para a realização dos experimentos “in vitro” foi o HCl, para que fosse possível detectar a liberação “in vitro” de íons Ti, Al e V por mini-implantes ortodônticos e comparar esta liberação com os valores medidos “in vivo”.

## ESCOLHA DA QUANTIDADE DE SOLUÇÃO

Em geral, protocolos “in vitro” envolvendo o estudo de liberação de íons em soluções sofrem pela limitada capacidade de liberação induzida pela saturação do meio de imersão (GIOKA et al., 2004). Para evitar esta situação, duas alternativas são propostas: (1) renovar periodicamente a solução teste (SEDARAT et al., 2001) ou (2) utilizar um volume elevado de solução em relação à área da superfície do material (OKAZAKI; GOTOH, 2005; GIOKA et al., 2004; HWANG et al., 2001).

Quanto mais diluída a solução, mais facilmente o metal irá corroer. De maneira oposta, quando mais concentrada a solução, mais difícil será o processo de corrosão, devido à repulsão coulombiana entre os íons na solução (FIG. 63)

(ASHBY; JONES, 1980).

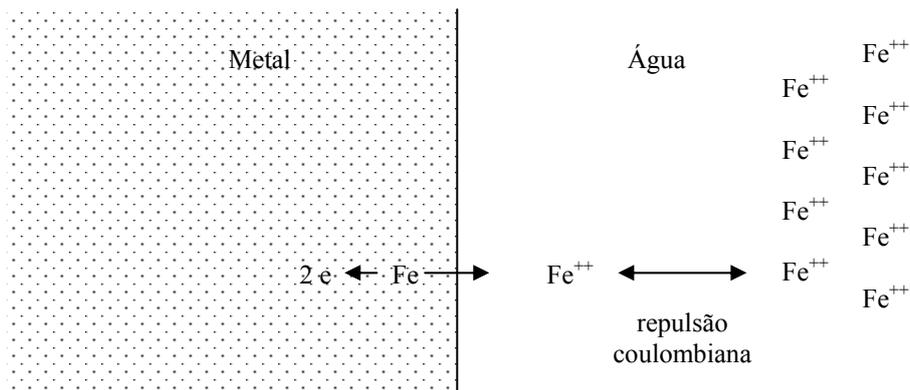


FIG. 63 Repulsão entre íons em solução concentrada (ASHBY; JONES, 1980, p. 210).

No estudo “in vitro” de Sedarat et al. (2001), a proporção entre a área da superfície do implante e o volume da solução foi de 1,55 cm<sup>2</sup>/ml. Para evitar este problema, no experimento “in vitro” no qual a solução não foi trocada, foram utilizados 20 ml de solução de HCl para cada mini-implante, resultando em uma proporção entre a área da superfície do mini-implante (aproximadamente 5 mm<sup>2</sup>) e o volume da solução de 0,25 mm<sup>2</sup>/ml. No experimento com troca semanal da solução o volume de solução de HCl foi de 6 ml, resultando em uma proporção de 0,83 mm<sup>2</sup>/ml.

Desta forma, os experimentos “in vitro” com troca da solução teste (SEDARAT et al, 2001) e sem troca da solução teste (OKAZAKI; GOTOH, 2005; HUANG et al., 2003) foram realizados com uma baixa proporção entre a área da superfície do mini-implante e o volume de solução teste.

## ESCOLHA DOS TEMPOS DE ANÁLISE

A escolha dos tempos de análise foi baseada nos estudos de Huang et al. (2003), Hwang et al. (2001) e Sedarat et al. (2001) que mediram periodicamente as concentrações de íons metálicos por tempo prolongado, iniciando com 1 dia e medindo até 28 dias (HUANG et al., 2003), 12 semanas (HWANG et al., 2001) ou 96 dias (SEDARAT et al., 2001). Nestes trabalhos, os intervalos entre as medições

foram de 3 dias ou de 1 semana. Para facilitar a comparação dos resultados obtidos “in vitro” e “in vivo” no presente trabalho, optou-se por realizar intervalos semanais entre as medições, extendendo-se até o tempo máximo do experimento “in vivo” (12 semanas).

## TITÂNIO, ALUMÍNIO E VANÁDIO NOS EXPERIMENTOS “IN VITRO”

No experimento “in vitro” com troca semanal da solução de HCl a 0,05% a concentração de Ti na solução diminuiu gradativamente de 1 semana (14,10 ppb) até 12 semanas (11,93 ppb) de imersão (TAB. 28, FIG. 54). Entretanto, esta diminuição somente foi significativa estatisticamente após 10 semanas (11,77 ppb) de imersão ( $p < 0,05$ ). A concentração de Al na solução também apresentou diminuição gradual de 1 semana (58,15 ppb) até 12 semanas (48,05 ppb) de imersão (TAB. 30, FIG. 55), apresentando uma queda significativa estatisticamente após 7 semanas (52,45 ppb) e outra após 10 semanas (47,40 ppb) de imersão ( $p < 0,05$ ). A concentração de V na solução apresentou comportamento semelhante ao do Ti, com diminuição gradual de 1 semana (0,308 ppb) até 12 semanas (0,260 ppb) de imersão (TAB. 32, FIG. 56), mas com diminuição significativa estatisticamente somente após 10 semanas (0,260 ppb) de imersão ( $p < 0,05$ ).

No experimento “in vitro” sem troca da solução de HCl a 0,05% a concentração de Ti na solução aumentou gradativamente de 1 semana (14,45 ppb) até 12 semanas (17,90 ppb) de imersão (TAB. 34, FIG. 57). Entretanto, houve aumento significativo estatisticamente somente após 3 semanas (17,05 ppb) ( $p < 0,05$ ) de imersão. Após este período a concentração de Ti manteve-se constante, sem diferença estatística até o final do período de imersão ( $p > 0,05$ ). O mesmo comportamento foi observado para o Al (TAB. 36, FIG. 58) e para o V (TAB. 38, FIG. 59), com concentrações aumentando gradativamente de 1 semana (59,71 ppb e 0,288 ppb, respectivamente) até 12 semanas (73,97 ppb e 0,357 ppb, respectivamente), com aumento significativo estatisticamente somente após 3 semanas (70,45 ppb e 0,340 ppb, respectivamente) ( $p < 0,05$ ) de imersão. Após este período as concentrações de Al e V mantiveram-se constantes, sem diferença

estatística até o final do período de imersão ( $p > 0,05$ ).

Okazaki e Gotoh (2005) fizeram teste de imersão estática com vários biomateriais por 1 semana. As quantidades de Ti, Al e V liberadas pela liga Ti-6Al-4V após 1 semana de imersão em HCl foram de aproximadamente 1,6 ppb, 0,12 ppb e 0,06 ppb, respectivamente. Estes valores foram menores do que os valores medidos na primeira semana de imersão do presente estudo. Esta diferença pode estar relacionada ao processamento e ao tipo de tratamento de superfície da liga, à proporção superfície do material x quantidade de solução de imersão e ao método de análise empregado.

Browne e Gregson (2000) mediram a liberação de Al por segmentos de liga Ti-6Al-4V, com diferentes tratamentos de superfície, imersos em 17 ml de soro fetal bovino. Amostras de 1 ml foram retiradas após 20, 40, 60, 80, 100, 200, 300, 400, 500, 600 e 700 h e o volume foi mantido em 17 ml pela adição de soro fetal bovino. A liberação de íons Al após 700 h foi de  $0,022 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  para as amostras polidas com tratamento de envelhecimento,  $0,06 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  para as amostras polidas e passivadas com ácido nítrico,  $0,013 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  para amostras jateadas e envelhecidas e  $0,88 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  para amostras jateadas e passivadas com ácido nítrico, demonstrando que o tratamento de superfície tem grande influência na liberação de íons pela liga Ti-6Al-4V.

Hwang et al. (2001) obtiveram resultados de diminuição de liberação de íons metálicos com o tempo de imersão, semelhantes aos observados no presente trabalho. Os autores estudaram a liberação de íons Cr, Ni, Fe, Cu e Ti por bráquetes, tubos e fios ortodônticos de aço inoxidável e NiTi. Os dispositivos foram imersos em 50 ml de saliva artificial por 1, 3 e 7 dias, 2, 3, 4, 8 e 12 semanas, sem troca da solução. Houve diminuição da liberação de íons metálicos com o aumento do tempo de imersão. Esta diminuição ocorreu em intervalos de tempos diferentes, de acordo com o material testado, mas não ultrapassou 3 semanas de imersão na maioria dos grupos testados. Os autores relacionaram a diminuição da liberação de íons metálicos à formação da camada de óxido de proteção, que ocasionou aumento na resistência à corrosão do material.

Huang et al. (2003) mediram a liberação de íons metálicos por fios de NiTi de diferentes marcas comerciais fazendo a imersão de fios de 0,016 polegadas de diâmetro e 2 cm de comprimento em 2 ml de saliva artificial por 1, 3, 7, 14 e 28 dias.

A quantidade de Ti liberada em  $\text{pH} \geq 3,75$  foi quase indetectável, demonstrando que a camada de  $\text{TiO}_2$  exibe boa proteção contra a corrosão dos fios. A liberação média de Ni por dia foi menor do que a medida no primeiro dia de imersão. Este comportamento foi atribuído ao crescimento da camada de óxido na superfície da liga que atuou como uma barreira de proteção contra a liberação de íons. Os autores constataram que a liberação de íons é maior inicialmente (primeiros dias) do que em períodos maiores de imersão, estando de acordo com os resultados do experimento “in vitro” sem troca da solução.

Gioka et al. (2004) compararam a liberação de íons metálicos por bráquetes de Ti cp e de liga Ti-6Al-4V. Vinte bráquetes foram imersos em 50 ml de solução salina a 0,9% por 2 meses e agitada duas vezes por dia. Ao final do período de imersão a concentração de metais na solução foi medida. Não foi observada liberação de Ti por nenhum dos dois bráquetes, porém foram medidas 3 ppb de Al e 2 ppb de V liberados por bráquetes de liga Ti-6Al-4V. Os autores consideraram estes valores mínimos e abaixo dos níveis tóxicos, mas alertaram que apesar dos baixos valores de Al e V liberados, a liberação em longo prazo pode ser maior do que os valores medidos no estudo de 2 meses. Como a quantidade de V liberada por bráquetes de Ti-6Al-4V no estudo de Gioka et al. (2004) foi maior do que a quantidade de V liberada por mini-implantes ortodônticos no presente estudo, pode-se afirmar que os mini-implantes ortodônticos não são uma fonte importante de íons V para o organismo.

## COMPARAÇÃO DOS EXPERIMENTOS “IN VITRO” E “IN VIVO”

Segundo Williams et al. (1988), testes de corrosão “in vivo” apresentam taxas de corrosão menores do que aquelas medidas em experimentos “in vitro”. O meio “in vivo” é composto de sais e proteínas e a principal proteína presente no fluido extracelular é a albumina, a qual tem carga negativa em pH neutro. É possível que estas moléculas carregadas interajam com os produtos de corrosão, contribuindo para as diferenças entre as taxas de corrosão “in vitro” e “in vivo” (WILLIAMS et al., 1988).

No presente trabalho, as concentrações de Ti foram maiores no experimento “in vitro” sem troca da solução (14,45 a 17,90 ppb) (TAB. 34), seguidas pelo experimento “in vitro” com troca semanal da solução (11,52 a 14,10 ppb) (TAB. 28), pelo sangue (10,45 a 11,29 ppb) (TAB. 22) e pelos tecidos (9,74 a 11,57 ppb) (TABS. 4, 6 e 8), concordando com o que foi postulado por Williams et al. (1988).

Para o Al, os maiores valores foram medidos nos tecidos (51,76 a 112,52 ppm) (TABS. 10, 12 e 14). Porém, estes valores estavam bastante elevados nos coelhos do grupo controle, não sendo possível precisar a quantidade proveniente da corrosão dos mini-implantes ortodônticos. Excluindo estes resultados, as maiores concentrações de Al foram medidas no sangue (69,96 a 73,29 ppb) (TAB. 24), seguidas pelo experimento “in vitro” sem troca da solução (59,71 a 73,97 ppb) (TAB. 36) e pelo experimento “in vitro” com troca semanal da solução (46,88 a 59,61 ppb) (TAB. 30), discordando da afirmação de Williams et al. (1988).

Da mesma forma, as concentrações de V medidas neste trabalho estão em desacordo com Williams et al. (1988), pois houve maior concentração nos tecidos (0,42 a 0,81 ppb) (TABS. 16, 18 e 20), seguidas pelo sangue (0,43 a 0,46 ppb), pelo experimento “in vitro” sem troca da solução (0,288 a 0,357 ppb) (TAB. 38) e pelo experimento “in vitro” com troca da solução (0,253 a 0,310 ppb) (TAB. 32).

Os dois tipos de experimento “in vitro” demonstraram que houve diminuição na liberação de íons Ti, Al e V com o aumento no tempo de imersão de mini-implantes ortodônticos de Ti-6Al-4V em solução de HCl a 0,05%. No experimento com troca semanal da solução de imersão, a diminuição da liberação de íons metálicos ocorreu após 10 semanas de imersão. Quando não foi realizada a troca da solução, a diminuição foi significativa após 3 semanas de imersão. Supõe-se que isto ocorreu porque, no primeiro experimento, a cada semana uma nova quantidade de solução era adicionada, não permitindo que ocorresse saturação da solução e permitindo que a liberação de íons metálicos ocorresse até que as modificações de espessura e de composição da camada de óxido de proteção fossem suficientes para impedir a corrosão adicional dos mini-implantes ortodônticos. Por consequência, supõe-se que, apesar da baixa proporção entre a área da superfície do mini-implante e o volume da solução no experimento sem troca da solução (0,25 mm<sup>2</sup>/ml), o volume empregado não foi suficiente para evitar a saturação da solução devido ao longo período de imersão dos mini-implantes (12 semanas). No meio “in vivo” (organismo

dos coelhos), os fluidos que banham os mini-implantes estão em constante renovação e teoricamente, não há saturação, assim como no experimento “in vitro” com troca semanal da solução.

Somado a isso, os resultados do experimento “in vitro” com troca semanal da solução se mostraram em maior concordância com os resultados do experimento “in vivo”. De uma forma geral, nos tecidos e no sangue dos coelhos houve aumento na concentração de íons metálicos desde os grupos controle e de 1 semana até os grupos de 4 semanas, coincidindo com a liberação aumentada de íons Ti, Al e V observada até 10 semanas no experimento “in vitro” com troca semanal da solução. Em seguida, no experimento “in vivo”, houve diminuição na concentração de íons metálicos dos grupos de 4 semanas para os grupos de 12 semanas, coincidindo com a diminuição da liberação de íons Ti, Al e V observada após 10 semanas no experimento “in vitro” com troca semanal da solução. Desta forma, o experimento “in vitro” com troca semanal da solução de imersão foi mais adequado para o estudo da liberação “in vitro” de íons metálicos por mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V.

Vale a pena ressaltar que, durante todo o período de implantação parte dos íons metálicos liberados pelos mini-implantes são armazenados nos tecidos e parte é eliminada do organismo pelas fezes e pela urina. Supõe-se que até a décima semana, como o aporte de íons metálicos provenientes da corrosão dos mini-implantes é grande, o armazenamento nos tecidos supera a quantidade excretada, havendo aumento da concentração destes íons nos tecidos, como observado no experimento “in vivo”, até 4 semanas. Depois da décima semana, como a quantidade de íons metálicos liberados pela corrosão dos mini-implantes diminui, a excreção de íons pelo organismo supera a armazenagem nos tecidos, havendo diminuição da concentração de íons metálicos nos tecidos, como observado no experimento “in vivo”, após 12 semanas.

Segundo Hwang et al. (2001), o experimento “in vitro” com troca semanal permite o cálculo da quantidade total de íons metálicos liberados durante o período de imersão e da taxa média de liberação de íons metálicos. No presente estudo, o valor total de Ti liberado foi de 158,00 ppb ou 158,00 ng/ml. O volume total de solução foi de 72 ml (6 ml de solução por semana vezes 12 semanas). Sendo assim, a quantidade total de Ti liberada em 12 semanas foi de 11376,14 ng e a taxa média

de liberação foi de 135,43 ng/dia. Para o Al, o valor total liberado foi de 649,85 ppb ou 649,85 ng/ml. Como o volume total de solução foi de 72 ml, a quantidade total de Al liberada em 12 semanas foi de 46789,30 ng e a taxa média de liberação foi de 557,02 ng/dia. Para o V, o valor total liberado foi de 3,466 ppb ou 3,466 ng/ml. Como o volume total de solução foi de 72 ml, a quantidade total de V liberada em 12 semanas foi de 249,52 ng e a taxa média de liberação foi de 2,97 ng/dia. Estes valores diários de liberação são insignificantes, pois estão abaixo do consumo diário destes elementos provenientes de outras fontes como alimentação, água potável e medicamentos (Ti = 0,7 mg/dia, Al = 5,7 mg/dia e V = 1,8 mg/dia) (FOOD, 2001; BRUNE, 1986).

No entanto, mesmo estas pequenas quantidades de íons podem ter o potencial de produzir reações adversas no corpo humano, caso, por exemplo, o mini-implante permaneça implantado por 2 a 3 anos. Como os sintomas podem se desenvolver apenas anos mais tarde, estudos de longo prazo são necessários para avaliar o período de retenção dos íons metálicos no organismo e seus efeitos adversos.

## EXTRAPOLAÇÃO DOS RESULTADOS “IN VITRO” PARA A EXPERIÊNCIA CLÍNICA

A quantidade de íons metálicos liberados por mini-implantes ortodônticos em função do tempo é um assunto de grande importância. Os íons metálicos são liberados na saliva e no tecido ósseo e esta liberação pode ser influenciada pelo alto conteúdo de cloro presente na saliva e nos fluidos intersticiais. Além disso, na situação clínica real, maior quantidade de íons metálicos pode ser liberada devido à ingestão de alimentos com baixo pH, como sucos de frutas e refrigerantes, e porque a camada de óxido pode ser parcialmente removida pela ação da escovação (HWANG et al., 2001).

Deve-se tomar cuidado ao extrapolar comportamentos clínicos a partir de resultados de testes “in vitro” porque testes de corrosão “in vitro” não necessariamente refletem a situação “in vivo”. O processo de corrosão na cavidade bucal e no corpo humano é complexo e envolve vários parâmetros, como composição e tratamento das ligas, variações de pH e de oxigênio e presença de proteínas (BRUNE, 1986). Durante a utilização intra-bucal de mini-implantes, um complexo fenômeno de corrosão está presente, composto pela atividade enzimática e pelo ataque microbiano à superfície do material, que prejudicam a integração dos mini-implantes. Além disso, em condições clínicas, fatores biológicos, composição salivar, alimentos e atrito da mastigação podem contribuir para a corrosão intra-bucal dos mini-implantes, pois afetam suas propriedades de superfície (GARHAMMER et al. 2004). Sendo assim, uma comparação direta entre testes em animais e em humanos, ou entre testes “in vitro” e “in vivo” é, conseqüentemente, difícil de ser realizada. Certas tendências podem ser delineadas, porém, a extrapolação dos resultados obtidos nos testes “in vitro” e em animais de laboratório para as condições clínicas deve ser considerada apenas um indicativo (BRUNE, 1986).

## SUGESTÕES PARA NOVOS TRABALHOS

A partir dos resultados observados no presente trabalho, sugerem-se novas pesquisas, como por exemplo, o estudo da liberação de íons metálicos por mini-implantes ortodônticos em humanos, fazendo a medição dos elementos Ti, Al e V em amostras de sangue, urina, cabelo e unha, devido à impossibilidade de realizar a coleta de tecidos como rins, fígado e pulmões.

Apesar da baixa liberação de íons metálicos por mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V, esta liga demonstra baixa resistência à corrosão quando empregada para a fabricação de outros biomateriais metálicos (próteses ortopédicas). Sendo assim, sugere-se comparar a liberação de íons metálicos pela liga Ti-6Al-4V e pelo Ti cp nanocristalino, visto que este possui propriedades mecânicas semelhantes às da liga Ti-6Al-4V e resistência à corrosão semelhante ao Ti cp.

Por fim, sugere-se analisar a troca do elemento de liga V por Nb, que é um elemento de maior biocompatibilidade. Uma razão para o baixo interesse de pesquisadores internacionais neste sentido é o alto custo do Nb no exterior, devido à sua baixa produção. Entretanto, o Brasil é responsável por cerca de 95% da produção mundial de Nb, diminuindo de forma considerável o custo deste elemento para pesquisas nacionais.

## 8 CONCLUSÃO

Quantidades variadas de Ti, Al e V foram detectadas nos tecidos e no sangue dos coelhos, comprovando que existe liberação de íons metálicos por mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V, com acúmulo em tecidos distantes (rins, fígado e pulmões) após 4 semanas de implantação.

Cada íon metálico (Ti, Al e V) teve um comportamento diferente quanto à liberação e ao acúmulo nos tecidos, em função do tempo.

A análise da superfície dos mini-implantes ortodônticos que permaneceram implantados nos coelhos por até 12 semanas não demonstrou sinais visíveis de mudanças na morfologia de superfície que pudessem ser relacionadas à corrosão dos dispositivos.

Os experimentos “in vitro” confirmaram os resultados de liberação de íons metálicos por mini-implantes ortodônticos observados no experimento “in vivo”. O experimento “in vitro” com troca semanal da solução de imersão foi a metodologia mais adequada para testar a liberação “in vitro” de íons metálicos por mini-implantes ortodônticos, visto que apresentou resultados que aproximaram-se melhor daqueles obtidos nos experimentos “in vivo”.

Apesar da tendência de liberação de íons metálicos pelos mini-implantes ortodônticos de liga Ti-6Al-4V, as quantidades de íons metálicos (Ti, Al e V) liberadas foram extremamente baixas, ficando muito abaixo da média de consumo diário destes elementos por meio da alimentação e da água, não atingindo níveis tóxicos.

Devido aos baixos valores de Ti, Al e V medidos no presente estudo, conclui-se que os mini-implantes ortodônticos de Ti-6Al-4V são dispositivos seguros para emprego como auxiliar de ancoragem no tratamento ortodôntico.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMED, M.J.; BANERJEE, A.K. Non-extractive spectrophotometric determination of vanadium (V) in alloys and environmental, biological and soil samples using 5,7 dibromo-8-hydroxyquinoline. **Analyst**, v.120, n. 7, p. 2019-2023, jul. 1995.
- AL-MAYOUF, A.M.; AL-SWAYIH, A.A.; AL-MOBARAK, N.A.; et al. Corrosion behavior of a new titanium alloy for dental implant applications in fluoride media. **Mater Chem Phys**, v. 86, n. 2-3, p. 320-329, aug. 2004.
- APARICIO, C.; GIL, F.J.; FONSECA, C.; et al. Corrosion behavior of commercially pure titanium shot blasted with different materials and sizes of shot particles for dental implant applications. **Biomaterials**, v. 24, n.2, p. 263-273, jan. 2003.
- ARCURI, C.; MUZZI, F.; SANTINI, F.; et al. Five Years of Experience Using Palatal Mini-Implants for Orthodontic Anchorage. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 65, n. 12, p. 2492-2497, dec. 2007.
- ASHBY, M. F.; JONES, D. R. H. **Engineering materials 1: an introduction to their properties and applications**. 1. ed. New York: Pergamon Press, 1980. 278p. ISBN 0-08-026139-6.
- ASKELAND, D.R.; PHULÉ, P.P. **The science and engineering of materials**. 5. ed. New York: Thomson Learning, 2005. 863 p. ISBN 0534553966.
- AZAY, J.; BRES, J.; KROSNIAK, M.; et al. Vanadium pharmacokinetics and oral bioavailability upon single-dose administration of vanadyl sulfate to rats. **Fund Clin Pharmacol**, v.15, n. 5, p. 313-324, oct. 2001.
- AZEVEDO, C.R.F. Characterization of metallic piercings. **Eng Failure Anal**, v. 10, n. 3, p. 255-263, jun. 2003.
- BAE, S.M.; PARK, H.S.; KYUNG, H.M.; et al. Clinical application of micro-implant anchorage. **J Clin Orthod**, v. 36, n. 5, p. 298-302, may 2002.
- BAUMGAERTEL, S.; RAZAVI, M.R.; HANS, M.G. Mini-implant anchorage for the orthodontic practitioner. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 133, n. 4, p. 621-627, apr. 2008.
- BENSON, P.E.; TINSLEY, D.; O'DWYER, J.J.; et al. Midpalatal implants vs headgear for orthodontic anchorage - a randomized clinical trial: Cephalometric results. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 132, n. 5, p. 606-615, nov. 2007.
- BERSTEIN, A.; BERNAUERT, I.; MARX, R.; et al. Human cell culture studies with dental metallic materials. **Biomaterials**, v. 13, n. 2, p. 98-100, 1992.

- BIANCO, P.D.; DUCHEYNE, P.; CUCKLE, J.M. Local accumulation of titanium released from a titanium implant in the absence of wear. **J Biomed Mater Res**, v. 31, n. 2, p. 227-234, jun. 1996b.
- BIANCO, P.D.; DUCHEYNE, P.; CUCKLER, J.M. Titanium serum and urine levels in rabbits with a titanium implant in the absence of wear. **Biomaterials**, v. 17, n. 20, p. 1937-1942, oct. 1996a.
- BISWAS, A.; LI, L.; CHATTERJEE, U.K.; et al. Mechanical and electrochemical properties of laser surface nitrided Ti-6Al-4V. **Scripta Mater**, v. 59, n. 2, p. 239-242, jul. 2008.
- BLACK, J. **Biological performance of materials: fundamentals of biocompatibility**. 4. ed. Boca Raton: CRC Press, 2006. 497p. ISBN 0-8493-3950-b.
- BLACK, J. Systemic effects of biomaterials. **Biomaterials**, v. 5, n. 1, p. 11-18, jan. 1984.
- BLOCK, M.S.; HOFFMAN, D.R. A new device for absolute anchorage for orthodontics. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 107, n. 3, p. 251-258, mar. 1995.
- BLUMENTHAL, N.C.; COSMA, V. Inhibition of apatite formation by titanium and vanadium ions. **J Biomed Mater Res**, v. 23, n. A1, p. 13-22, apr. 1989.
- BOBBS, H.S.; MINSKI, M.J. Metal ion release after total hip replacement. **Biomaterials**, v. 1, n. 4, p. 193-198, oct. 1980.
- BOYER, R.; COLLINGS, E.W.; WELSCH, G. **Materials properties handbook: titanium alloys**. Ohio: ASM International, 1994. 1169 p. ISBN-13 978-0-87170-481-8.
- BRANEMARK, P.I.; ADELL, R.; ALBREKTSSON, T.; et al. Osseointegrated titanium fixtures in the treatment of edentulousness. **Biomaterials**, v. 4, n. 1, p.25-28, jan. 1983.
- BRANEMARK, P.I.; ASPEGREN, K.; BREINE, U. Microcirculatory studies in man by high resolution vital microscopy. **Angiology**, v. 15, p. 329-332. 1964.
- BRANEMARK, P.I.; BREINE, U.; ADELL, R.; et al. Intraosseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. **Scand J Plast Reconstr Surg**, v. 3, n. 2, p. 81-100. 1969.
- BRANEMARK, P.I.; HANSSON, B.O.; ADELL, R.; et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. **Scand J Plast Reconstr Surg Suppl**, v. 16, p. 1-132. 1977.

- BROWNE, M.; GREGSON, P.J. Effect of mechanical surface pretreatment on metal ion release. **Biomaterials**, v. 21, n. 4, p. 385-392, feb. 2000.
- BRUNE, D. Metal release from dental biomaterials. **Biomaterials**, v. 7, n. 3, p. 163-175, may 1986.
- BUSO, G.P.; GALASSINI, S.; MOSCHINI, G.; et al. PIXE microbeam analysis of the metallic debris released around endosseous implants. **Nucl Instr Meth Phys Res B**, v. 240, n. 1-2, p. 91-94, oct. 2005.
- CALLISTER, W.D.Jr. **Ciência e engenharia de materiais: uma introdução**. 5. ed. Rio de Janeiro: LTC Editora, 2002. 589 p. ISBN 85-2161288-5.
- CARRILLO, R.; BUSCHANG, P.H.; OPPERMAN, L.A.; et al. Segmental intrusion with mini-screw implant anchorage: A radiographic evaluation. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 132, n. 5, p. 576.e1-576.e6, nov. 2007a.
- CARRILLO, R.; ROSSOUW, P.E.; FRANCO, P.F.; et al. Intrusion of multiradicular teeth and related root resorption with mini-screw implant anchorage: A radiographic evaluation. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 132, n. 5, p. 647-655, nov. 2007b.
- CHASSOT, E.; IRIGARAY, J.L.; TERVER, S.; et al. Contamination by metallic elements released from joint prostheses. **Med Eng Phys**, v. 26, n. 3, p. 193-199, apr. 2004.
- CHEN, Y.; SHIN, H.I.; KYUNG, H.M. Biomechanical and histological comparison of self-drilling and self-tapping orthodontic microimplants in dogs. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 133, n. 1, p. 44-50, jan. 2008.
- CHOI, B.H.; LI, J.; KIM, H.S.; et al. Ingestion of orthodontic anchorage screws: An experimental study in dogs. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 131, n. 6, p. 767-768, jun. 2007.
- CHOI, B.H.; ZHU, S.J.; KIM, Y.H. A clinical evaluation of titanium miniplates as anchors for orthodontic treatment. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 128, n. 3, p. 382-384, sep. 2005.
- COBEA (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal). **Projeto de Lei 1153**, 1995. Disponível: <http://www.cobea.org.br/index.php> [capturado em 4 jan. 2008]
- COPE, J.B. Temporary anchorage devices in Orthodontics: a paradigma shift. **Semin Orthod**, v. 11, n. 1, p. 3-9, mar. 2005.
- COSTA, A.; PASTA, G.; BERGAMASCHI, G. Intraoral hard and soft tissue depths for temporal anchorage devices. **Semin Orthod**, v. 11, n. 1, p. 10-15, mar. 2005.

- COSTA, M.R.L.O. **Alterações teciduais e ultra-estruturais durante a recidiva da movimentação dentária em coelhos com osteoporose.** 1999. Dissertação (Mestrado em Ortodontia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1999.
- COUSLEY, R. Critical aspects in the use of orthodontic palatal implants. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 127, n. 6, p. 723-729, jun. 2005.
- CREEKMORE, T.D.; EKLUND, M.K. The possibility of skeletal anchorage. **J Clin Orthod**, v. 17, n. 4, p. 266-269, apr. 1983.
- CREMASCO, A.; OSÓRIO, W.R.; FREIRE, C.M.A.; et al. Electrochemical corrosion behavior of a Ti-35Nb alloy for medical prostheses. **Electrochim Acta**, v. 53, n. 14, p. 4867-4874, may 2008.
- CRISMANI, A.G.; BERNHART, T.; BANTLEON, H.P.; et al. Palatal implants: the Straumann Orthosystem. **Semin Orthod**, v.11, n.1, p. 16-23, mar. 2005.
- DILEK, O.; TEZULAS, E.; DINCEL, M. Required minimum primary stability and torque values for immediate loading of mini dental implants: an experimental study in nonviable bovine femoral bone. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol**, v. 105, n. 2, p. e20-e27, feb. 2008.
- EGENI, G.P.; JAKSIC, M.; MOSCHINI, G.; et al. PIXE and micro-PIXE studies of ion release around endosseous implants in animals. **Nucl Instr Meth Phys Res B**, v. 109/110, p. 289-293, apr. 1996.
- EKTESSABI, A.M.; OTSUKA, T.; TSUBOI, Y.; et al. Preliminary experimental results on mapping of the elemental distribution of the organic tissues surrounding titanium-alloy. **Nucl Instr Meth Phys Res B**, v. 109/110, p. 278-283, apr. 1996.
- ELIADES, T.; PRATSINIS, H.; KLETSAS, D.; et al. Characterization and cytotoxicity of ions released from stainless steel and nickel-titanium orthodontic alloys. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 125, n. 1, p. 24-29, jan. 2004.
- ENACAR, A.; GIRAY, B.; PEHLIVANOGLU, M.; et al. Facemask therapy with rigid anchorage in a patient with maxillary hypoplasia and severe oligodontia. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 123, n. 5, p. 571-577, may 2003.
- ES-SOUNI, M.; ES-SOUNI, M.; FISCHER-BRANDIES, H. On the properties of two binary NiTi shape memory alloys. Effects of surface finish on the corrosion behaviour and in vitro biocompatibility. **Biomaterials**, v. 23, n. 14, p. 2887-2894, jul. 2002.
- FACCIONI, F.; FRANCESCHETTI, P.; CERPELLONI, M.; et al. In vivo study on metal release from fixed orthodontic appliances and DNA damage in oral mucosa cells. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 124, n. 6, p. 687-94, dec. 2003.

- FAVERO, L.; BROLLO, P.; BRESSAN, E. Orthodontic anchorage with specific fixtures: related study analysis. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 122, n. 1, p. 84-94, jul. 2002.
- FINET, B.; WEBER, G.; CLOOTS, R. Titanium release from dental implants: an in vitro study on sheep. **Mater Lett**, v. 43, n. 4, p. 159-165, apr. 2000.
- FOOD and nutrition board. **Dietary reference intakes: elements**. 2001. Disponível: <http://www.iom.edu/Object.File/Master/7/294/0.pdf> [capturado em 1 set. 2006]
- FREIRE, J.N.O.; SILVA, N.R.F.A.; GIL, J.N.; et al. Histomorphologic and histomorphometric evaluation of immediately and early loaded mini-implants for orthodontic anchorage. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 131, n. 6, p. 704.e1-704.e9, jun. 2007.
- FRISKEN, K.W.; DANDIE, G.W.; LUGOWSKI, S.; et al. A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep. **Aust Dent J**, v. 47, n. 3, p. 214-217, sep. 2002.
- GAINSFORTH, B.L.; HIGLEY, L.B. A study of orthodontic anchorage possibilities in basal bone. **Am J Orthod Oral Surg**, v.31, n. 8, p. 406-417, aug. 1945.
- GARFINKLE, J.S.; CUNNINGHAM, L.L.; BEEMAN, C.S.; et al. Evaluation of orthodontic mini-implant anchorage in premolar extraction therapy in adolescents. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 133, n. 5, p. 642-653, may 2008.
- GARHAMMER, P.; HILLER, K.A.; REITINGER, T.; et al. Metal content of saliva of patients with and without metal restorations. **Clin Oral Investig**, v. 8, n. 4, p. 238-242, dec. 2004.
- GENTIL, V. **Corrosão**. 5. ed. Rio de Janeiro: LTC Editora, 2007. 353 p. ISBN 978-85-216-1556-9.
- GIBBONS, A.J.; COUSLEY, R.R.J. Use of mini-implants in orthognathic surgery. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 45, n. 5, p. 406-407, jul. 2007.
- GIOKA, C.; BOURAUUEL, C.; ZINELIS, S.; et al. Titanium orthodontic brackets: structure, composition, hardness and ionic release. **Dent Mater**, v. 20, n. 7, p. 693-700, sep. 2004.
- GODAL, A.; LANGSETH, W.; SIVERTSEN, T.; et al. Determination aluminum in liver from reindeer, moose and sheep by electrothermal atomic absorption spectrometry. **Sci Total Environ**, v. 168, n. 3, p. 249-254, jun. 1995.
- GOLDBERG, J.R.; GILBERT, J,L. The electrochemical and mechanical behavior of passivated and TiN/AlN-coated CoCrMo and Ti6Al4V alloys. **Biomaterials**, v. 25, n. 5, p. 851-864, feb. 2004.

- GOODMAN, S.B.; MA, T.; CHIU, R.; et al. Effects of orthopaedic wear particles on osteoprogenitor cells. **Biomaterials**, v. 27, n. 36, p. 6096-6101, dec. 2006.
- GOTMAN, I. Characteristics of metals used in implants. **J Endourol**, v. 11, n. 6, p. 383-389, jun. 1997.
- GOURIER-FRÉRY, C.; FRÉRY, N. Aluminum. **Toxicol Pathol**, v. 1, n. 1, p. 79-95, jan. 2004.
- GRABER, T.M.; VANARSDALL, R.L.; VIG, K. **Orthodontics - current principles and techniques**. 4. ed. Mosby, 2005. 1232p. ISBN 0323026214.
- GRAY, J.B.; STEEN, M.E.; KING, G.J.; et al. Studies on the efficacy of implants as orthodontic anchorage. **Am J Orthod**, v. 83, n.4, p. 311-317, apr. 1983.
- GUYMAN, G.; KOKICH, V.G.; OSWALD, R. Ankylosed teeth as abutments for palatal expansion in the rhesus monkey. **Am J Orthod**, v. 77, n. 5, p. 486-499, may 1980.
- HANAWA T. In vivo metallic biomaterials and surface modification. **Mater Sci Eng A**, v. 267, n. 2, p. 260-266, jul. 1999.
- HANAWA, T. Metal ion release from metal implants. **Mater Sci Eng C**, v. 24, n. 6-8, p. 745-752, dec. 2004.
- HANAWA, T.; OTA, M. Calcium phosphate naturally formed on titanium in electrolyte solution. **Biomaterials**, v. 12, n. 8, p. 767-774, oct. 1991.
- HEINEMANN, G.; FICHTL, B.; VOGT, W. Pharmacokinetics of vanadium in human after intravenous administration of a vanadium containing albumin solution. **Br J Clin Pharmacol**, v. 55, n. 3, p. 241-245, mar. 2003.
- HEINEMANN, G.; VOGT, W. Quantification of vanadium in serum by electrothermal atomic absorption spectrometry. **Clin Chem**, v. 42, n. 8, p. 1275-1282, aug. 1996.
- HERMAN, R.; COPE, J.B. Miniscrew implants: IMTEC mini ortho implants. **Semin Orthod**, v.11, n.1, p. 32-39, mar. 2005.
- HIGUCHI, K.W.; SLACK, J.M. The use of titanium fixtures for intraoral anchorage to facilitate orthodontic tooth movement. **Int J Oral Maxillofac Impl**, v. 6, n. 3, p. 338-344, fal. 1991.
- HOL, P.J.; MOLSTER, A.; GJERDET, N.R. Should the galvanic combination of titanium and stainless steel surgical implants be avoided. **Injury**, v. 39, n. 2, p. 161-116, feb. 2008.
- HONG, H.; NGAN, P.; LI, H.G.; et al. Use of onplants as stable anchorage for facemask treatment: a case report. **Angle Orthod**, v. 75, n. 3, p. 453-460, may/jun. 2005.

- HOUSE, K.; SERNETZ, F.; DYMOCK, D.; et al. Corrosion of orthodontic appliances – should we care? **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 133, n. 4, p. 584-592, apr. 2008.
- HUANG, H.H.; CHIU, Y.H.; LEE, T.H.; et al. Ion release from NiTi orthodontic wires in artificial saliva with various acidities. **Biomaterials**, v. 24, n. 20, p. 3585-3592, sep. 2003.
- HUANG, L.H.; SHOTWELL, J.L.; WANG, H.L. Dental implants for orthodontic anchorage. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v.127, n. 6, p. 713-722, jun. 2005.
- HUANG, T.H.; YEN, C.C.; KAO, C.T. Comparison of ion release from new and recycled orthodontic brackets. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 120, n. 1, p. 68-75, jul. 2001.
- HUJA, S.S.; LITSKY, A.S.; BECK, F.M.; et al. Pull-out strength of monocortical screws placed in the maxillae and mandibles of dogs. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 127, n. 3, p. 307-313, mar. 2005.
- HWANG, C.J.; SHIN, J.S.; CHA, J.Y. Metal release from simulated fixed orthodontic appliance. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 120, n. 4, p. 383-91, oct. 2001.
- ILAR (Institute of Laboratory Animal Resources). **Guide for the care and use of laboratory**. 1. ed. Washington, D.C.: National Academy Press, 1996. 140p. ISBN-10 0-309-05377-3; ISBN-13 978-0-309-05377-8.
- JACOBS, J.J.; SKIPOR, A.K.; BLACK, J.; et al. hip-replacement component made of titanium-base alloy Release and excretion of metal in patients who have a total. **J Bone Joint Surg Am**, v. 73, n. 10, p. 1475-1486, dec. 1991.
- JACOBS, J.J.; SKIPOR, A.K.; PATTERSON, L.M.; et al. Metal release in patients who have had a primary total hip arthroplasty. A prospective, controlled, longitudinal study. **J Bone Joint Surg Am**, v. 80, n. 10, p. 1447-1458, oct. 1998.
- JOHANSSON, C.B.; HAN, C.H.; WENNERBERG, A.; et al. A quantitative comparison of machined commercially pure titanium and titanium-aluminum-vanadium implants in rabbit bone. **Int J Oral Maxillofac Impl**, v. 13, n. 3, p. 315-321, may/jun. 1998.
- KANG, S.; LEE, S.J.; AHN, S.J.; et al. Bone thickness of the palate for orthodontic mini-implant anchorage in adults. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 131, n. 4, s. 1, p. S74-S81, apr. 2007.
- KANOMI, R. Mini-implant for orthodontic anchorage. **J Clin Orthod**, v. 31, n. 11, p. 763-767, nov. 1997.
- KARAYAN, A.I.; PARK, S.W.; LEE, K.M. Corrosion behavior of Ti-Ta-Nb alloys in simulated physiological media. **Mater Lett**, v. 62, n. 12-13, p. 1843-1845, apr. 2008.

- KAWAHARA, H. Cellular responses to implant materials: biological, physical and chemical factors. **Int Dent J**, v.33, n. 4. p. 350-375, dec.1983.
- KELLER, J.C.; YOUNG, F.A.; HANSEL, B. Systemic effects of porous Ti dental implants. **Dent Mater**, v. 1, n. 2, p. 41-42, apr. 1985.
- KHAN, M.A.; WILLIAMS, R.L.; WILLIAMS, D. F. The corrosion behaviour of Ti-6Al-4V, Ti-6Al-7Nb and Ti-13Nb-13Zr in protein solutions. **Biomaterials**, v. 20, n. 7, p. 631-637, apr. 1999.
- KIM, H.; KIM, T.K.; LEE, S.J. Convenient removal of orthodontic mini-implants. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 131, n. 4, p. S90-S91, apr. 2007a.
- KIM, J.W.; AHN, .S.; CHANG, Y.I. Histomorphometric and mechanical analyses of the drill-free screw as orthodontic anchorage. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 128, n. 2, p. 190-194, aug. 2005.
- KIM, S.H.; CHOI, Y.S.; HWANG, E.H.; et al. Surgical positioning of orthodontic mini-implants with guides fabricated on models replicated with cone-beam computed tomography. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 131, n. 4, p. S82-S89, apr. 2007b.
- KOKICH, V.G.; SHAPIRO, P.A.; OSWALD, R.; et al. Ankylosed teeth as abutments for maxillary protraction: a case report. **Am J Orthod**, v. 88, n. 4, p. 303-307, oct. 1985.
- KRAVITZ, N.D.; KUSNOTO, B. Risks and complications of orthodontic miniscrews. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 131, n. 4, s. 1, p. S43-S51, apr. 2007.
- KUPHASUK, C.; OSHIDA, Y.; ANDRES, C.J.; et al. Electrochemical corrosion of titanium and titanium-based alloys. **J Prosthet Dent**, v. 85, n. 2, p. 195-202, feb. 2001.
- KURODA, S.; KATAYAMA, A.; TAKANO-YAMAMOTO, T. Severe anterior open-bite treated using titanium screw anchorage. **Angle Orthod**, v.74, n. 4, p. 558-567, jul./ago. 2004.
- KURODA, S.; SAKAI, Y.; TAMAMURA, N.; et al. Treatment of severe anterior open bite with skeletal anchorage in adults: Comparison with orthognathic surgery outcomes. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 132, n. 5, p. 599-605, nov. 2007.
- KURODA, S.; SUGAWARA, Y.; TAMASHITA, K.; et al. Skeletal class III oligodontia patient treated with titanium screw anchorage and orthognathic surgery. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 127, n. 6, p. 730-738, jun. 2005.
- KYUNG, H.M.; PARK, H.S.; BAE, S.M.; et al. Development of orthodontic micro-implants for intraoral anchorage. **J Clin Orthod**, v. 37, n. 6, p. 321-328, jun. 2003.

- LATYSH, V.; KRALLICS, G.; ALEXANDROV, I.; et al. Application of bulk nanostructured materials in medicine. **Curr Appl Phys**, v. 6, n. 2, p. 262-266, feb. 2006.
- LEE, J.S.; KIM, D.H.; PARK, Y.C.; et al. The efficient use of midpalatal miniscrew implants. **Angle Orthod**, v. 74, n.5, p. 711-714, sep./oct. 2004.
- LEWIS, G.; DAIGLE, K. Electrochemical behavior of Ti-6Al-4V alloy in static biosimulating solutions. **J Appl Biomater**, v. 4, n. 1, p. 47-54, jan. 1993.
- LIN, H.Y.; BUMGARDNER, J.D. Changes in surface composition of the Ti-6Al-4V implant alloy by cultured macrophage cells. **Appl Surf Sci**, v. 225, n. 1-4, p. 21-28, mar. 2004.
- LINDORF, H.H.; STEINHÄUSER, E.W. Correction of jaw deformities involving simultaneous osteotomy of the mandible and maxilla. **J Maxillofac Surg**, v. 6, n. 4, p. 239-244, nov. 1978.
- LIU, E.J.W.; PAI, B.C.J.; LIN, J.C.Y. Do miniscrews remain stationary under orthodontic forces? **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 126, n. 1, p. 42-47, jul. 2004.
- LIU, C.; CHU, P.K.; LIN, G.; et al. Effects of Ti/TiN multilayer on corrosion resistance of nickel-titanium orthodontic brackets in artificial saliva. **Corrosion Sci**, v. 49, n. 10, p. 3783-3796, oct. 2007.
- LIU, P.; YAO, Y.N.; WU, S.D.; et al. The efficacy of deferiprone on tissues aluminum removal and copper, zinc, manganese level in rabbits. **J Inorg Biochem**, v. 99, n. 8, p. 1733-1737, aug. 2005.
- LODDING, A.R.; FISCHER, P.M.; ODELIUS, H.; et al. Secondary ion mass spectrometry in the study of biomineralizations and biomaterials. **Anal Chim Acta**, v. 241, n. 2, p. 299-314. 1990.
- LOWENBERG, B.F.; LUGOWSKI, S.; CHIPMAN, M.; et al. ASTM-F86 passivation increases trace element release from Ti6Al4V into culture medium. **J Mater Sci Mater Med**, v. 5, n. 6-7, p. 467-472, jun. 1994.
- LUGOWSKI, S.J.; SMITH, D.C.; MCHUGH, A.D.; et al. Release of metal ions from dental implant materials in vivo: Determination of Al, Co, Cr, Mo, Ni, V and Ti in organ tissues. **J Biomed Mater Res**, v. 25, n. 12, p. 1443-1458, dec. 1991.
- LUNDBORG, G.; BRANEMARK, P.I.; CARLSSON, I. Metacarpophalangeal joint arthroplasty based on the osseointegration concept. **J Hand Surg**, v.18, n. 6, p. 693-703, dec.1993.
- LUNDEEN, G.A.; SHEA, K.G.; SANDERSON, C.; et al. Technique for identification of submicron metal particulate from implants in histological specimens. **J Biomed Mater Res B**, v. 43, n. 2, p. 168-174, sum.1998.

- MABILLEAU, G.; BOURDON, S.; JOLY-GUILLOU, M.L.; et al. Influence of fluoride, hydrogen peroxide and lactic acid on the corrosion resistance of commercially pure titanium. **Acta Biomaterialia**, v. 2, n. 1, p. 121-129, jan. 2006.
- MAETZU, M.A.; ALAVA, J.I.; GAY-ESCODA, C. Ion implantation: surface treatment for improving the bone integration of titanium and Ti6Al4V dental implants. **Clin Oral Impl Res**, v. 14, n. 1, p. 57-62, feb. 2003.
- MAINO, B.G.; MURA, P.; BEDNAR, J. Miniscrew implants: the Spider screw anchorage system. **Semin Orthod**, v. 11, n. 1, p. 40-46, mar. 2005.
- MARINO, C.E.B.; ROCHA-FILHO, R.C.; BOCCHI, N.; et al. **Investigação da estabilidade de materiais biocompatíveis por análise microestrutural**. Anais da 23ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2000. Resumo número 0301. Disponível: <http://www.sbq.org.br/ranteriores/23/resumos/0301/index.html> [capturado em 4 nov. 2006]
- MARIOLANI, J.R.L.; BELANGERO, W.D.; ARRUDA, A.C.F. Resposta interfacial provocada pelas interações biológicas e mecânicas entre material de implante e tecido receptor. **Acta Ortop Bras**, v. 1, n. 2, p. 48-53. 1993.
- MARTINI, D.; FINI, M.; FRANCHI, M.; et al. Detachment of titanium and fluorohydroxyapatite particles in unloaded endosseous implants. **Biomaterials**, v. 24, n.7, p. 1309-1316, mar. 2003.
- MASELLA, R.; MEISTER, M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 129, n. 4, p. 458-468, apr. 2006.
- MCQUEEN, D.; SUNDGREN, J.E.; IVARSSON, B.; et al. Auger electron spectroscopic studies of titanium implants. **Adv Biomaterials**, v. 4, p. 179-185. 1982.
- MELSEN, B.; VERNA, C. Miniscrew implants: the Aarhus anchorage system. **Semin Orthod**, v. 11, n. 1, p. 24-31, mar. 2005.
- MENEZES, L.M.; CAMPOS, L.C.; QUINTÃO, C.C.; et al. Hypersensitivity to metals in orthodontics. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 126, n. 1, p. 58-64, jul. 2004.
- MEYER, U.; BÜHNER, M.; BÜCHTER, A.; et al. Fast element mapping of titanium wear around implants of different surface structures. **Clin Oral Impl Res**, v. 17, n. 2, p. 206-211, apr. 2006.
- MILOSEV, I.; KOSEC, T.; STREHBLOW, H.H. XPS and EIS study of the passive film formed on orthopaedic Ti-6Al-7Nb alloy in Hank's physiological solution. **Electrochim Acta**, v. 53, n. 9, p. 3547-3558, mar. 2008.

- MILOSEV, I.; METIKOS-HUKOVIC, M.; STREHBLOW, H.H. Passive film on orthopedic TiAlV alloy formed in physiological solution investigated by X-ray photoelectron spectroscopy. **Biomaterials**, v. 21, n. 20, p. 2103-2113, oct. 2000.
- MIYAWAKI, S.; KOYAMA, I.; INOUE, M.; et al. Factors associated with the stability of titanium screws placed in the posterior region for orthodontic anchorage. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 124, n. 4, p. 373-378, oct. 2003.
- MOTOYOSHI, M.; MATSUOKA, M.; SHIMIZU, N. Application of orthodontic mini-implants in adolescents. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 36, n. 8, p. 695-699, aug. 2007.
- MUKHERJEE, B.; PATRA, B.; MAHAPATRA, S.; et al. Vanadium – an element of atypical biological significance. **Toxicol Lett**, v. 150, n. 2, p. 135-143, apr. 2004.
- NARAYANAN, R.; SESHADRI, S.K. Synthesis and corrosion of functionally gradient TiO<sub>2</sub> and hydroxyapatite coatings on Ti-6Al-4V. **Mater Chem Phys**, v. 106, n. 2-3, p. 406-411, dec. 2007.
- NIINOMI, M. Mechanical properties of biomedical titanium alloys. **Mater Sci Eng A**, v. 243, n. 1-2, p. 231-236, mar.1998.
- OHMAE, M.; SAITO, S.; MOROHASHI, T.; et al. A clinical and histological evaluation of titanium mini-implants as anchors for orthodontic intrusion in the beagle dog. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 119, n. 5, p. 489-497, may 2001.
- OHNISHI, H.; YAGI, T.; YASUDA, Y.; et al. A mini-implant for orthodontic anchorage in a deep overbite case. **Angle Orthod**, v. 75, n. 3, p. 444-452, may/jun. 2005.
- OKAZAKI, Y.; GOTOH, E. Comparison of metal release from various metallic biomaterials in vitro. **Biomaterials**, v. 26, n. 1, p. 11-21, jan. 2005.
- OKAZAKI, Y.; GOTOH, E.; MANABE, T.; et al. Comparison of metal concentrations in rat tibia tissues with various metallic implants. **Biomaterials**, v. 25, n. 28, p. 5913-5920, dec. 2004.
- ONO, A.; MOTOYOSHI, M.; SHIMIZU, N. Cortical bone thickness in the buccal posterior region for orthodontic mini-implants. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 37, n. 4, p. 334-340, apr. 2008.
- OWENS, S.E.; BUSCHANG, P.H.; COPE, J.B.; et al. Experimental evaluation of tooth movement in the beagle dog with the mini-screw implant for orthodontic anchorage. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 132, n. 5, p.639-646, nov. 2007.
- OYONARTE, R.; PILLIAR, R.M.; DEPORTER, D.; et al. Peri-implant bone response to orthodontic loading: Part 1. A histomorphometric study of the effects of implant surface design. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 128, n. 2, p. 173-181, aug. 2005.

- PARK, H.S.; KWON, T.G. Sliding mechanics with microscrew implant anchorage. **Angle Orthod**, v. 74, n. 5, p. 703-710, sep./oct. 2004.
- PARK, H.S.; KWON, T.G.; KWON, O.W. Treatment of open bite with microscrew implant anchorage. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 126, n. 5, p. 627-636, nov. 2004a.
- PARK, H.S.; KWON, T.G.; SUNG, J.H. Nonextraction treatment with microscrew implants. **Angle Orthod**, v. 74, n. 4, p. 539-549, jul./ago. 2004b.
- PARK, H.S.; LEE, S.K.; KWON, O.W. Group distal movement of teeth using microscrew implant anchorage. **Angle Orthod**, v. 75, n. 4, p. 602-609, jul./ago. 2005.
- PARK, H.S.; LEE, Y.J.; JEONG, S.H.; et al. Density of the alveolar and basal bones of the maxilla and the mandible. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 133, n. 1, p. 30-37, jan. 2008.
- PARK, Y.C.; CHOI, Y.J.; CHOI, N.C.; et al. Esthetic segmental retraction of maxillary anterior teeth with a palatal appliance and orthodontic mini-implants. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 131, n. 4, p. 537-544, apr. 2007.
- PARK, Y.C.; LEE, S.Y.; KIM, D.H.; et al. Intrusion of posterior teeth using mini-screw implants. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 123, n. 6, p. 690-694, jun. 2003.
- PARKINSON, I.S.; WARD, M.K.; KERR, D.N.S. Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia: the aluminium intoxication syndrome during regular haemodialysis. **J Clin Path**, v. 34, n. 11, p. 1285-1294, nov. 1981.
- PARR, J.A.; GARETTO, L.P.; WOHLFORD, M.E.; et al. Sutural expansion using rigidly integrated endosseous implants: an experimental study in rabbits. **Angle Orthod**, v. 67, n. 4, p. 283-290, jul./ago. 1997.
- PASSI, P.; ZADRO, A.; GALASSINI, S.; et al. PIXE micro-beam mapping of metals in human peri-implant tissues. **J Mat Sci Mat Med**, v. 13, n. 11, p. 1083-1089, nov. 2002.
- PERL, D.P.; BRODY, A.R. Alzheimer's disease: X-ray spectrometric evidence of aluminum accumulation in neurofibrillary tangle-bearing neurons. **Science**, v. 208, n. 4441, p. 297-299. 1980.
- POURBAIX, M. Electrochemical corrosion of metallic biomaterials. **Biomaterials**, v. 5, n. 3, p. 122-134, may 1984.
- PROFFIT, W.R.; FIELDS, H.W.; ACKERMAN, J.L.; et al. **Ortodontia contemporânea**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. 596 p. ISBN 85-277-0326-2

- PROSTERMAN, B.; PROSTERMAN, L.; FISHER, R.; et al. The use of implants for orthodontic correction of an open bite. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 107, n. 3, p. 245-250, mar. 1995.
- RAE, T. The biological response to titanium and titanium-aluminium-vanadium alloy particles. **Biomaterials**, v. 7, n. 1, p. 30-36, jan. 1986.
- RAMIRES, I.; GUASTALDI, A.C. Estudo do biomaterial Ti-6Al-4V empregando-se técnicas eletroquímicas e XPS. **Quím Nova**, v. 25, n. 1, p. 10-14, jan./feb.2002.
- RATNER, B.D.; HOFFMAN, A.S.; SCHOEN, F.J.; et al. **Biomaterials science: an introduction to materials in medicine**. 2. ed. San Diego: Elsevier Academic Press, 2004. 851p. ISBN10: 0125824637.
- REYES, R.A.; TJELLSTRÖM, A.; GRANSTRÖM, G. Evaluation of implants losses and skin reactions around extraoral bone-anchored implants: a 0- to 8-year follow-up. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 122, n. 2, p. 272-276, feb. 2000.
- ROBERTS, W.E.; ARBUCKLE, G.; ANALOUI, M. Rate of mesial translation of mandibular molars using implant-anchored mechanics. **Angle Orthod**, v. 66, n. 5, p. 331-338, sep./oct.1996.
- ROBERTS, W.E.; HELM, F.R.; MARSHALL, K.J.; et al. Rigid endosseous implants for orthodontic and orthopedic anchorage. **Angle Orthod**, v. 59, n. 4, p. 247-256, jul./ago. 1989.
- ROBERTS, W.E.; MARSHALL, K.J.; MOZSARY, P.G. Rigid endosseous implant utilized as anchorage to protract molars and close an atrophic extraction site. **Angle Orthod**, v. 60, n. 2, p. 135-152, mar./apr. 1990.
- ROBERTS, W.E.; NELSON, C.L.; GOODACRE, C.J. Rigid implant anchorage to close a mandibular first molar extraction site. **J Clin Orthod**, v. 28, n. 12, p. 693-704, dec. 1994.
- ROBERTS, W.E.; SMITH, R.K.; ZILBERMAN, Y.; et al. Osseous adaptation to continuous loading of rigid endosseous implants. **Am J Orthod**, v. 86, n. 2, p. 95-111, aug. 1984.
- SAITO, S.; SUGIMOTO, N.; MOROHASHI, T.; et al. Endosseous titanium implants as anchors for mesiodistal tooth movement in the beagle dog. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 118, n. 6, p. 601-607, dec. 2000.
- SALDAÑA, L.; BARRANCO, V.; GARCÍA-ALONSO, M.C.; et al. Concentration-dependent effects of titanium and aluminium ions released from thermally oxidized Ti6Al4V alloy on human osteoblasts. **J Biomed Mater Res**, v. 77A, n. 2, p. 220-229, may 2006.
- SARGEANT, A.; GOSWAMI, T. Hip implants – Paper VI – Ion concentrations. **Mater Des**, v. 28, n. 1, p. 155-171. 2007.

- SCHIFF, N.; GROSGOGEAT, B.; LISSAC, M.; et al. Influence of fluoride content and pH on the corrosion resistance of titanium and its alloys. **Biomaterials**, v. 23, n. 9, p. 1995-2002, may 2002.
- SCHLIEPHAKE, H.; REISS, G.; URBAN, R.; et al. Metal release from titanium fixtures during placement in the mandible. An experimental study. **Int J Oral Maxillofac Impl**, v. 8, n. 5, p. 502-511, sep./oct. 1993.
- SCHMALZ, G.; GARHAMMER, P. Biological interactions of dental cast alloys with oral tissues. **Dent Mater**, v. 18, n. 5, p. 396-406, jul. 2002.
- SCHMIDT, A.M.; AZAMBUJA, D.S. Efeito da concentração do fluoreto sobre o comportamento eletroquímico do Ti e da liga Ti6Al4V em tampões citrato. **Revista Matéria**, v. 10, n. 1, p. 93-100, mar. 2005.
- SCHNELLE, M.A.; BECK, F.M.; JAYNES, R.M.; et al. A radiographic evaluation of the availability of bone for placement of miniscrews. **Angle Orthod**, v. 74, n. n6, p. 832-837, nov./dec. 2004.
- SEDARAT, C.; HARMAND, M.F.; NAJI, A.; et al. in vitro kinetic evaluation of titanium alloy biodegradation. **J Periodont Res**, v. 36, n. 5, p. 269-274, oct. 2001.
- SERRA, G.G.; MORAIS, L.S.; ELIAS, C.N.; et al. Mini-implantes ortodônticos carregados imediatamente – Estudo in vivo. **Revista Matéria**, v. 12, n. 1, p. 111-119, dez. 2007.
- SHELLHART, W.C.; MOAWAD, M.; LAKE, P. Case report: implants as anchorage for molar uprighting and intrusion. **Angle Orthop**, v. 66, n. 3, p. 169-172, may/jun. 1996.
- SHI, H.; HUDSON, L.G.; LIU, K.J. Oxidative stress and apoptosis in metal ion-induced carcinogenesis. **Free Radic Biol Med**, v. 37, n. 5, p. 582-593, sep. 2004
- SHUKLA, A.K.; BALASUBRAMANIAM, R.; BHARGAVA, S. Properties of passive film formed on CP titanium, Ti-6Al-4V and Ti-13.4Al-29Nb alloys in simulated body fluid conditions. **Intermetallics**, v. 13, n. 6, p. 631-637, jun.2005.
- SKOOG, D.A.; HOLLER, F.J.; NIEMAN, T.A. **Princípios de análise instrumental**. 5 ed. Porto Alegre: Bookman, 2002. 836 p. ISBN 85-7307-976-2.
- SMALLEY, W.M.; SHAPIRO, P.A.; HOHL, T.H.; et al. Osseointegrated titanium implants for maxillofacial protraction in monkeys. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 94, n. 4, p. 285-95, oct. 1988.
- SMITH, D.C.; LUGOWSKI, S.; MCHUGH, A.; et al. Systemic metal ion levels in dental implant patients. **Int J Oral Maxillofac Impl**, v. 12, n.6, p. 828-834, nov./dec. 1997.

- SORENSEN, N.A. Use of maxillary intraosseous implants for class II elastic anchorage. **Angle Orthod**, v.65, n. 3, p. 169-173, may/jun. 1995.
- SOUSA, S.R.; BARBOSA, M.A. Effect of hydroxyapatite thickness on metal ion release from Ti6Al4V substrates. **Biomaterials**, v. 17, n. 4, p. 397-404, feb. 1996.
- SOUTHARD, T.E.; BUCKLEY, M.J.; SPIVEY, J.D.; et al. Intrusion anchorage potential of teeth versus rigid endosseous implants: a clinical and radiographic evaluation. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 107, n. 2, p. 115-120, feb. 1995.
- SUGAWARA, J.; DAIMARUYA, T.; UMEMORI, M.; et al. Distal movement of mandibular molars in adult patients with skeletal anchorage system. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 125, n. 2, p. 130-138, feb. 2004.
- SUGAWARA, J.; NISHIMURA, M. Minibone plates: the skeletal anchorage system. **Semin Orthod**, v.11, n. 1, p. 47-56, mar. 2005.
- SUNDERMAN, F.W. Metal carcinogenesis in experimental animals. **Fd Cosmet Toxicol**, v. 9, n. 1. p. 105-120, feb. 1971.
- TIAN, Y.S.; CHEN, C.Z.; LI, S.T.; et al. Research progress on laser surface modification of titanium alloys. **Appl Surf Sci**, v. 242, n. 1-2, p. 177-184, mar. 2005.
- TJELLSTRÖM, A.; LINDSTRÖM, J.; NYLÉN, O.; et al. Directly bone-anchored implants for fixation of aural epistheses. **Biomaterials**, v. 4, n. 1, p. 55-57, jan. 1983.
- TSUBOI, Y.; EKTESSABI, A.M.; SENNERBY, L.; et al. In vivo measurement of titanium release by PIXE. **Nucl Instr Meth Phys Res B**, v. 109/110, p. 345-349, apr. 1996.
- TÜRKAN, U.; ÖZTÜRK, O.; EROGLU, A.E. Metal ion release from TiN coated CoCrMo orthopedic implant material. **Surf Coat Technol**, v. 200, n. 16-17, p. 5020, 5027, apr. 2006.
- TURLEY, P,K.; KEAN, C.; SCHUR, J.; et al. Orthodontic force application to titanium endosseous implants. **Angle Orthod**, v. 58, n. 2, p. 151-162, mar./apr. 1988.
- UMEMORI, M.; SUGAWARA, J.; MITANI, H.; et al. Skeletal anchorage system for open-bite correction. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 115, n. 2, p. 166-174, feb. 1999.
- URBAN, R.M.; JACOBS, J.J.; TOMLINSON, M.J.; et al. Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. **J Bone Joint Surg**, v. 82, p. 457-477, apr. 2000.

- URBAN, R.M.; TOMLINSON, M.J.; HALL, D.J.; et al. Accumulation in liver and spleen of metal particles generated at nonbearing surfaces in hip arthroplasty. **J Arthroplasty**, v. 19, n. 8, p. 94-101, dec. 2004.
- VIRTANEN, S.I.; MILOSEV, I.; GOMEZ-BARRENA, E.; et al. Special modes of corrosion under physiological and simulated physiological conditions. **Acta Biomaterialia**, v. 4, n. 3, p. 468-476, may 2008.
- WEHRBEIN, H.; DIEDRICH, P. Endosseous titanium implants during and after orthodontic load – an experimental study in the dog. **Clin Oral Impl Res**, v. 4, n. 2, p. 76-82, jun. 1993.
- WEHRBEIN, H.; GLATZMAIER, J.; YILDIRIM, M. Orthodontic anchorage capacity of short titanium screw implants in the maxilla. An experimental study in the dog. **Clin Oral Impl Res**, v. 8, n. 2, p. 131-141, apr. 1997.
- WEHRBEIN, H.; MERZ, B.R.; DIEDRICH, P.; et al. The use of palatal implants for orthodontic anchorage. Design and clinical application of the orthosystem. **Clin Oral Impl Res**, v. 7, n. 4, p. 410-416, dec. 1996.
- WEINGART, D.; STEINEMANN, S.; SCHILLI, W.; et al. Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in maxillofacial region. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 23, n. 6, p. 450-452, dec. 1994.
- WENNERBERG, A.; EKTESSABI, A.I.; HATKAMATA, S.; et al. Titanium release from implants prepared with different surface roughness. An in vitro and in vivo study. **Clin Oral Impl Res**, v. 15, n. 5, p. 505-512, oct. 2004.
- WILLIAMS, R.L.; BROWN, S.A.; MERRITT, K. Electrochemical studies on the influence of proteins on the corrosion of implant alloys. **Biomaterials**, v. 9, n. 2, p. 181-186, mar. 1988.
- WOODMAN, J.; SHINN, W.; URBAN, R.; et al. Electron microprobe analysis of metal transport in cortical bone. **J Biomed Mat Res**, v. 18, n. 4, p. 463-466, apr. 1984a.
- WOODMAN, J.L.; JACOBS, J.J.; GALANTE, J.O.; et al. Metal ion release from titanium-based prosthetic segmental replacements of long bones in baboons – A long-term study. **J Orthop Res**, v. 1, n. 4, p. 421-430. 1984b.
- WU, J.; DU, F.; ZHANG, P.; et al. Thermodynamics of the interaction of aluminum ions with DNA: Implications for the biological function of aluminum. **J Inorg Biochem**, v. 99, n. 5, p. 1145-1154, may 2005.
- YAO, C.C.J.; WU, C.B.; WU, H.Y.; et al. Intrusion of the overerupted upper left first and second molars by mini-implants with partial-fixed orthodontic appliances: a case report. **Angle Orthod**, v. 74, n. 4, p. 550-557, jul./ago. 2004.

- YOUSEF, M.I.; EL-MORSY, A.M.A.; HASSAN, M.S. Aluminium-induced deterioration in reproductive performance and seminal plasma biochemistry of male rabbits: Protective role of ascorbic acid. **Toxicology**, v. 215, n1-2, p. 97-107, nov. 2005.
- ZAFFE, D.; BERTOLDI, C.; CONSOLO, U. Element release from titanium devices used in oral and maxillofacial surgery. **Biomaterials**, v. 24, n. 6, p. 1093-1099, mar. 2003.
- ZAVERI, N.; MAHAPATRA, M.; DECEUSTER, A.; et al. Corrosion resistance of pulsed laser-treated Ti-6Al-4V implant in simulated biofluids. **Electrochim Acta**, v. 53, n. 15, p. 5022-5032, jun. 2008.
- ZHOU, Y.L.; NIINOMI, M.; AKAHORI, T.; et al. Corrosion resistance and biocompatibility of Ti-Ta alloys for biomedical applications. **Mater Sci Eng A**, v. 398, n.1-2, p. 28-36, may 2005.

## 10 APÊNDICES

## 10.1 APÊNDICE 1

MORAIS, L.S.; GUIMARÃES, G.S.; ELIAS, C.N. Liberação de íons por biomateriais metálicos. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**, v. 12, n. 6, p. 48-53, dez. 2007.

# Liberação de íons por biomateriais metálicos

Liliane Siqueira de Moraes\*, Glaucio Serra Guimarães\*, Carlos Nelson Elias\*\*

## Resumo

**Objetivo:** todo biomaterial metálico implantado possui alguma interação com os tecidos em contato, havendo liberação de íons por dissolução, desgaste ou corrosão. O objetivo deste trabalho foi analisar a liberação de íons metálicos por alguns tipos de biomateriais metálicos, descrevendo a interação íon/tecido e os possíveis efeitos adversos. **Conclusão:** os tratamentos de jateamento e ataque ácido propiciam aumento na dissolução e liberação de íons metálicos, mas o recobrimento destas superfícies com hidroxiapatita e o polimento eletroquímico reduzem esta tendência de liberação iônica. Na presença de sintomas de reação adversa ao biomaterial deve-se pesquisar sua composição, realizar testes de alergia e optar por materiais não-metálicos ou que não contenham o elemento agressor. As pesquisas sobre liberação de íons devem ser freqüentes, devido ao crescente lançamento de novos biomateriais.

**Palavras-chave:** Liberação de íons. Corrosão. Biomaterial.

## INTRODUÇÃO

Biomaterial é qualquer material sintético que substitui ou restaura a função de tecidos do corpo e que mantém contato contínuo ou intermitente com os fluidos. Considerando que haverá contato com os fluidos, é essencial que o material apresente biocompatibilidade, não produza resposta biológica adversa, não induza efeito sistêmico, não seja tóxico, carcinogênico, antigênico ou mutagênico. Porém, a utilização de biomateriais pode causar efeitos adversos no corpo humano, devido à liberação de íons metálicos citotóxicos<sup>1</sup>. Isto tem atraído o interesse de muitos pesquisadores, pois os produtos de degradação podem induzir reação de corpo estranho ou processo patológico<sup>14</sup>. A liberação de íons metálicos origina-se por dissolu-

ção, desgaste ou, principalmente, por corrosão da liga. Sendo assim, a resistência à corrosão é importante na análise da biocompatibilidade.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da liberação de íons por diversos tipos de biomateriais metálicos, discutindo sua interação com os tecidos e possíveis efeitos colaterais.

## REVISÃO DA LITERATURA

A maioria dos materiais apresenta algum tipo de interação com o ambiente, o que pode comprometer a utilização do material, devido à deterioração de suas propriedades mecânicas, físicas ou de sua aparência. Um dos processos de degradação é a corrosão. A corrosão é classificada de acordo com a maneira que se manifesta, podendo

\* Doutorandos em Ciências dos Materiais – Instituto Militar de Engenharia / University of California, San Diego. Mestre em Ortodontia – Universidade Federal do Rio de Janeiro.

\*\* Professor do Departamento de Engenharia Mecânica e Ciência dos Materiais – Instituto Militar de Engenharia (IME).

ser: uniforme, galvânica, em frestas, por pites, intergranular, por lixívia seletiva, erosão-corrosão e corrosão sob tensão<sup>4</sup>.

A corrosão de metais que ocorre na boca é, principalmente, do tipo eletrolítica, devido à interação de duas ligas, que gera corrosão galvânica. Em Ortodontia, a corrosão por pite em braquetes e fios é importante, enquanto a corrosão por fenda ocorre em locais expostos a meios corrosivos (sob ligaduras elastoméricas). Também se observa corrosão devida ao atrito durante o deslizamento do fio metálico no braquete. Somam-se, ainda, flutuações de pH e temperatura, tensão cíclica, fadiga, flora intrabucal, biofilme, substâncias que entram em contato com as ligas e ácidos da saliva<sup>9</sup>. Desta forma, a corrosão intrabucal é um processo complexo, que depende da composição e estado termomecânico da liga, em combinação com a fabricação, acabamento da superfície, aspectos mecânicos em função, do meio e estado sistêmico do hospedeiro<sup>25</sup>.

### **Interações entre íons liberados e tecidos**

Os íons liberados pelo processo de corrosão têm o potencial de interagir com os tecidos, por meio de diferentes mecanismos. As reações biológicas acontecem pela interação do íon liberado com uma molécula do hospedeiro, sendo a composição da liga de fundamental importância. Os efeitos causados no organismo aparecem devido à influência do íon sobre os mecanismos de adesão bacteriana, por toxicidade, efeitos subtóxicos ou alergia aos íons metálicos liberados. A adesão bacteriana aumenta com o incremento na energia livre da superfície e com a rugosidade superficial da liga. Reações tóxicas são aquelas que causam danos severos às células e morte celular. A toxicidade das ligas depende da fabricação e pré-tratamento do material, condição da superfície, composição das fases e técnica de fabricação. Reações subtóxicas são aquelas que influenciam a síntese de produtos celulares envolvidos na reação inflamatória. Como exemplo, podem ser citadas as ligas à base

de cobre, que induzem os linfócitos a produzirem níveis elevados de IL-2. A alergia pode ser causada como reação adversa a metais como níquel, ouro, paládio, cobalto e outros. O níquel merece especial atenção, devido ao fato das ligas que contêm este elemento serem largamente usadas (aparelhos ortodônticos e próteses). Porém, nem todos os pacientes com teste positivo para níquel irão apresentar reação alérgica. Se os sintomas indicarem possibilidade de alergia, testes alérgicos devem ser feitos<sup>25</sup>.

Os sintomas clínicos de pacientes com efeitos adversos são divididos em queixas subjetivas e sintomas objetivos. Queixas subjetivas são: ardência na boca, gosto metálico e sensações elétricas. Sintomas objetivos aparecem como inflamação gengival, anomalias na língua, descoloração da gengiva, vermelhidão na língua e no palato e lesões brancas<sup>25</sup>.

### **Liberação de íons por restaurações metálicas**

Ligas metálicas odontológicas que permanecem na cavidade bucal por período de tempo prolongado podem causar efeitos adversos, como consequência da corrosão (Fig. 1). Os produtos de corrosão podem acumular nos tecidos bucais e alcançar o trato gastrointestinal, via saliva<sup>12</sup>.

Os produtos de corrosão de ligas odontológicas são encontrados na saliva e na gengiva de pacientes. Normalmente, a quantidade de metal na saliva reflete o teor do metal na restauração. Biópsias de gengivas adjacentes a restaurações metálicas mostram grandes quantidades de metal<sup>25</sup>.

Garhammer et al.<sup>11</sup> avaliaram a saliva de pacientes com e sem restaurações metálicas e encontraram prata, cromo, cobre, ferro, níquel e zinco nos pacientes com e sem restaurações metálicas, além de ouro, na saliva dos pacientes com restaurações áureas. Os metais encontrados nos pacientes sem restauração indicam que outros fatores afetam o conteúdo de metal na saliva como: nutrição, dieta, fluxo salivar<sup>11</sup>, hormônios, drogas e doenças<sup>8</sup>.



FIGURA 1 - Restauração metálica passível de sofrer corrosão.



FIGURA 2 - Aparelho auxiliar com fio de aço inoxidável.

### Liberação de íons por braquetes e fios ortodônticos

Existe a preocupação com a liberação de íons (ferro, cromo e níquel) por braquetes de aço inoxidável, mas os fios de Ni-Ti também são fonte de níquel para os pacientes, assim como fios e bandas de aço inoxidável e aparelhos removíveis<sup>9</sup> (Fig. 2).

O níquel é um nutriente importante na dieta, e está presente em suplementos vitamínicos na dose de 5µg por dia. Apesar da literatura biomédica indicar que o níquel tem efeitos carcinogênicos<sup>6</sup>, mutagênicos<sup>18</sup> e citotóxicos<sup>27</sup>, a toxicidade documentada, geralmente, se aplica à forma solúvel deste elemento. A sensibilidade ao níquel é a causa mais comum de dermatite alérgica ao metal, mesmo quando este se encontra em pequenas concentrações na liga. Os sinais clínicos mais comuns são inchaço, vermelhidão, formação de vesículas, ulceração, necrose e sensação de ardência na boca<sup>7</sup>.

Eliades et al.<sup>9</sup> testaram materiais ortodônticos e não encontraram liberação de íons por ligas de níquel-titânio, mas observaram níveis de níquel e cromo liberados por ligas de aço inoxidável. Nenhum dos materiais foi citado como citotóxico, provavelmente devido à baixa quantidade de íons ou pela forma de ligação destes. A ausência de liberação de íons pelas ligas de Ni-Ti pode ser atribuída à camada de óxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) com alta densidade, que se forma na superfície da

liga. O óxido de titânio é mais estável do que o de cromo, formado na superfície de ligas de aço inoxidável.

A maior liberação de íons por ligas de aço inoxidável tem conseqüências importantes para a rotina clínica, pois além dos braquetes (2g), a maioria dos acessórios e aparelhos auxiliares é de aço inoxidável e um tratamento típico inclui pelo menos 8 bandas (3,6g) e 2 arcos retangulares (0,7g), totalizando 6,3g de liga colocada intrabucalmente. A quantidade de íons metálicos liberados por este total de aço inoxidável exposto ao ambiente severo da cavidade bucal pode ser elevada<sup>9</sup> (Fig. 3).

Materiais não-metálicos, ligas sem níquel e aços com conteúdo reduzido de níquel vêm sendo testados na Ortodontia, assim como a introdução do titânio como material alternativo na produção de braquetes. A razão para a escolha deste material reside em sua biocompatibilidade, ausência de alergenicidade e resistência aumentada à corrosão<sup>13</sup>.

Gioka et al.<sup>13</sup> investigaram a liberação de íons por braquetes ortodônticos de titânio comercialmente puro e de liga Ti-6Al-4V. O titânio não foi identificado em nenhum dos braquetes, porém, traços de alumínio e vanádio foram encontrados nos braquetes de Ti-6Al-4V, que apresentavam folgas na interface base/aletas. Estas folgas propiciam o acúmulo de placa, criando um meio propício para corrosão em fresta.



FIGURA 3 - Aparelho ortodôntico completo.



FIGURA 4 - Mini-implantes para ancoragem ortodôntica.

### Liberação de íons por implantes metálicos osseointegráveis

Atualmente, vários sistemas de implantes estão disponíveis, sendo fabricados com biomateriais como titânio comercialmente puro (cp) ou sua liga (Ti-6Al-4V)<sup>15</sup> (Fig. 4).

A dissolução da liga de titânio deve ser considerada uma fonte de metais que pode ser tóxica. O titânio cp é mais estável à corrosão<sup>16</sup> do que as ligas de titânio e por isso é, freqüentemente, usado para implantes ortopédicos.

Os íons liberados pelo processo de degradação e corrosão não permanecem nas proximidades do metal implantado<sup>19,26</sup>. Vasos sanguíneos ou linfáticos, células e fluidos celulares transportam partículas metálicas para tecidos distantes como cérebro, pele, cabelo, unhas e trato gastrointestinal<sup>29</sup>. Elementos metálicos liberados pelo processo de corrosão de implantes bucais foram detectados nos tecidos adjacentes, saliva e tecidos distantes<sup>17,29</sup>. Quantidades variáveis de partículas de titânio foram detectadas em macrófagos, fibrócitos e células gigantes em tecidos adjacentes aos implantes de titânio<sup>19,21,24,28</sup>.

Finet et al.<sup>10</sup> analisaram a quantidade de titânio liberada por implantes dentários, comparando titânio cp e ligas de titânio, com e sem cobertura de hidroxiapatita. Encontraram titânio em todas as amostras de osso, com a distância de difusão

aumentando com o tempo. Encontraram titânio também no fígado, linfonodos e no tecido mole sobre o implante.

O transporte hematógeno pode explicar o acúmulo de metal em órgãos parenquimais como rins e pulmões. Lugowski et al.<sup>19</sup> encontraram titânio, vanádio e alumínio no cérebro, rim, fígado e baço de coelhos. Schliephake et al.<sup>24</sup> avaliaram a contaminação por titânio em miniporcos e observaram que os pulmões continham as maiores quantidades de titânio, sendo menor a quantidade nos rins e fígado.

O acúmulo de metais em alguns tecidos e a difusão destes pelo organismo podem causar desfavoráveis, variando de uma leve descoloração tecidual à osteólise asséptica ou necrose estéril<sup>19,20,24</sup>. Nenhuma reação adversa local ou sistêmica ao titânio foi relatada na literatura. O titânio resiste à corrosão, em parte, devido à formação de um óxido denso (TiO<sub>2</sub>) após exposição ao ar ou eletrólitos aquosos<sup>26</sup>. Por outro lado, 4% de vanádio e 6% de alumínio podem ser suficientes para provocar reações adversas sistêmicas e locais<sup>26</sup>. Citotoxicidade, reações teciduais adversas e patologias gerais têm sido associadas ao vanádio e ao alumínio<sup>2,22</sup>. O vanádio pode provocar reações locais ou sistêmicas e inibir a proliferação celular<sup>2</sup>. O alumínio pode estar associado à osteomalácia, granulomatose pulmonar e neurotoxicidade<sup>5,22,23</sup>.

### **Liberação de íons por implantes de quadril**

Próteses de quadril necessitam de grande área de interface osso/implante para que a estabilidade seja alcançada o mais breve possível. Esta interface pode ser aumentada pela criação de uma superfície rugosa no implante, por meio de jateamento e ataque ácido da superfície. Porém, a modificação da superfície aumenta a liberação de íons metálicos e de fragmentos, aumentando a taxa de liberação iônica. A fixação inicial pode ser melhorada pela deposição de coberturas bioativas (hidroxiapatita)<sup>3</sup>.

A liga Ti-6Al-4V tem excelentes propriedades mecânicas para uso em próteses de quadril, mas a liberação de íons metálicos pode causar efeitos carcinogênicos locais e sistêmicos. O titânio e o alumínio podem afetar a função celular, a proliferação celular e a síntese da matriz extracelular. Os íons de titânio, alumínio e vanádio podem inibir a formação de apatita, dificultando a mineralização na interface. A deposição de alumínio tem sido associada também a desordens neurológicas<sup>3</sup>.

De acordo com Browne e Gregson<sup>3</sup>, vários fatores afetam o mecanismo de dissolução do implante (natureza do óxido, condição da superfície e cobertura superficial). O tratamento por envelhecimento reduz a liberação de íons, quando comparado com a passivação com ácido nítrico, pois resulta em óxidos mais resistentes à dissolução. Por outro lado, a hidroxiapatita reduz a liberação de íons em superfícies passivadas com ácido nítrico.

### **Liberação de íons por *piercings* metálicos**

*Piercings* corporais (orelha, língua, nariz, etc) resultam em vários casos de resposta alérgica com inchaço e vermelhidão no local da perfuração, associados à dificuldade de cicatrização da ferida. Azevedo<sup>1</sup> fez a caracterização de *piercings* que causaram reações adversas durante o uso e observou que nenhum dos materiais estava de acordo com a norma ISO para materiais metálicos cirúrgicos. Nenhum dos *piercings* de aço inoxidável

passou pelo critério de resistência ao pite e as jóias apresentavam intensas irregularidades na superfície. A menor resistência à corrosão por pite é associada ao acabamento superficial deficiente, o que pode induzir corrosão localizada, promovendo a liberação de íons metálicos citotóxicos e efeitos adversos no corpo humano, incluindo reações alérgicas. Após polimento eletroquímico, as irregularidades superficiais diminuem consideravelmente, indicando que os *piercings* não foram fornecidos com polimento adequado.

### **CONCLUSÕES**

A maioria dos biomateriais metálicos libera íons, os quais podem causar efeitos adversos locais ou sistêmicos. Os tratamentos de superfície que visam aumentar a área de contato osso/implante propiciam aumento da dissolução e liberação de íons metálicos. O recobrimento destas superfícies com hidroxiapatita e o polimento eletroquímico reduzem a tendência de liberação de íons.

Na presença de qualquer sinal ou sintoma de reação adversa a uma liga metálica odontológica, deve-se pesquisar a composição desta, realizar testes de alergia e optar por materiais não-metálicos ou que não contenham o elemento agressor.

A quantidade de metal usada na cavidade bucal é menor que a usada em implantes ortopédicos e induz efeitos menos severos. As pesquisas sobre liberação de íons devem ser frequentes, devido ao emprego de novos biomateriais metálicos.

## Ion release from metallic biomaterials

### Abstract

**Aim:** Every metallic biomaterial has some interaction with surrounding tissues, and ion release occurs by dissolution, wearing or corrosion of the alloy. The aim of this paper was to revise the metal ion release from some metallic biomaterials, describing the ion/tissue interaction and the possible side effects. **Conclusions:** Treatments such as sand blasting and etching increases the amount of metallic ion release, but the surface coated with hydroxyapatite and the polishing decreases the ion release. When clinical signs of side effects to the biomaterial are present one should search its composition, do allergic tests and choose non-metallic biomaterials or biomaterials without the aggressor element. The researches about ion release should be frequent due to the use of new biomaterials.

**Key words:** Ion release. Corrosion. Biomaterials.

## REFERÊNCIAS

- AZEVEDO, C. R. F. Characterization of metallic piercings. **Eng. Failure Anal.**, [s.l.], v. 10, p. 255-263, 2003.
- BARCELOUX, D. G. Vanadium. **J. Toxicol. Clin. Toxicol.**, New York, v. 37, p. 265-278, 1999.
- BROWNE, M.; GREGSON, P. J. Effect of mechanical surface pre-treatment on metal ion release. **Biomaterials**, Oxford, v. 21, p. 385-392, 2000.
- CALLISTER, W. D. Ciência e engenharia de materiais: uma introdução. 5. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2002.
- CHEN, W. J.; MONNAT, R. J. Jr.; CHEN, M.; MOTTET, N. K. Aluminum induced pulmonary granulomatosis. **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v. 9, p. 705-711, 1978.
- COSTA, M. Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, New York, v. 143, p. 152-166, 1997.
- DAHL, B. L. Hypersensitivity to dental materials. In: SMITH, D. C.; WILLIAMS, D. F. **Biocompatibility of dental materials**. 1st. ed. Florida: CRC Press, 1982. Chapter 7.
- EDGAR, M.; O'MULLANE, D.; DAWES, C. **Saliva and oral health**. 2nd ed. London: British Dental Association, 1996.
- ELIADES, T.; PRATSINIS, H.; KLETSAS, D.; ELIADES, G.; MAKOOU, M. Characterization and cytotoxicity of ions released from stainless steel and nickel-titanium orthodontic alloys. **Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.**, St. Louis, v. 125, p. 24-29, 2004.
- FINET, B.; WEBER, G.; CLOOTS, R. Titanium release from dental implants: an in vitro study on sheep. **Mater Letters**, London, v. 43, p. 159-165, 2000.
- GARHAMMER, P.; HILLER, K. A.; REITINGER, T.; SCHMALZ, G. Metal content of saliva of patients with and without metal restorations. **Clin. Oral Investig.**, Berlin, v. 8, p. 238-242, 2004.
- GEURTSSEN, W. Biocompatibility of dental casting alloys. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, Alexandria, v. 13, p. 71-84, 2003.
- GIOKA, C.; BOURAUDEL, C.; ZINELIS, S.; ELIADES, T.; SILIKAS, N.; ELIADES, G. Titanium orthodontic brackets: structure, composition, hardness and ionic release. **Dent. Mater**, Kidlington, v. 20, p. 693-700, 2004.
- HAYES, R. B. The carcinogenicity of metals in humans. **Cancer Causes Control.**, Oxford, v. 8, p. 371-385, 1997.
- JOHANSSON, C. B.; HAN, C. H.; WENNERBERG, A.; ALBREKTS-SON, T. A quantitative comparison of machined commercially pure titanium and titanium-aluminum-vanadium implants in rabbit bone. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v. 13, p. 315-321, 1998.
- KAHN, M. A.; WILLIAMS, R. L.; WILLIAMS, D. F. In-vitro corrosion and wear of titanium alloys in the biological environment. **Biomaterials**, Oxford, v. 17, p. 2117-2126, 1996.
- KELLER, J. C.; YOUNG, F. A.; HANSEL, B. Systemic effects of porous Ti dental implants. **Dent. Mater**, Kidlington, v. 1, p. 41-42, 1985.
- LEE, Y. W.; BRODAY, L.; COSTA M. Effects of nickel on DNA methyltransferase activity and genomic DNA methylation levels. **Mutat. Res.**, Amsterdam, v. 415, p. 213-218, 1998.
- LUGOWSKI, S. J.; SMITH, D. C.; McHUGH, A. D.; LOON, V. Release of metal ions from dental implant materials in vivo: determination of Al, Co, Cr, Mo, Ni, V and Ti in organ tissues. **J. Biomed. Mater. Res.**, Hoboken, v. 25, p. 1443-1458, 1991.
- MAATA, K.; ARSTILA, A. U. Pulmonary deposits of titanium dioxide in cytologic and lung biopsy specimens. **Lab. Invest.**, Hagerstown, v. 33, p. 342-346, 1975.
- MALONEY, W. J.; SMITH, R. L.; CASTRO, F.; SCHURMAN, D. J. Fibroblast response to metallic debris in vitro. Enzyme induction cell proliferation and toxicity. **J. Bone Joint Surg. Am.**, Boston, v. 75, p. 835-844, 1993.
- MARQUIS, J. K. Aluminum neurotoxicity: an experimental perspective. **Bull. Environ. Contam. Toxicol.**, New York, v. 29, p. 43-49, 1982.
- PIERIDES, A. M.; EDWARDS Jr., W. G.; CULLUM Jr., U. X.; McCALL, J. T.; ELLIS, H. A. Hemodialysis encephalopathy with osteomalacic fractures and muscle weakness. **Kidney Int.**, New York, v. 18, p. 115-124, July 1980.
- SCHLIEPHAKE, H.; REISS, G.; URBAN, R.; NEUKAM, F. W.; GUCKEL, S. Metal release from titanium fixtures during placement in the mandible. An experimental study. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v. 8, p. 502-511, 1993.
- SCHMALZ, G.; GARHAMMER, P. Biologic interactions of dental cast alloys with oral tissues. **Dent. Mater**, v. 18, p. 396-406, 2002.
- STEINMANN, S. G. Titanium the material of choice? **Periodontol. 2000**, Copenhagen, v. 17, p. 7-21, 1998.
- WATAHA, J. C.; SUN, Z. L.; HANKS, C. T.; FANG, D. N. Effect of Ni ions on expression of intercellular adhesion. **J. Biomed. Mater. Res.**, Hoboken, v. 36, p. 145-151, 1997.
- WATERS, M. D.; GARDNER, D. E.; COFFIN, D. L. Cytotoxic effects of vanadium on rabbit alveolar macrophages in vitro. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, New York, v. 28, p. 253-263, 1974.
- WOODMAN, J. L.; JACOBS, J. J.; GALANTE, J. O.; URBAN, R. M. Metal ion release from titanium-based prosthetic segmental replacements of long bones in baboons: a long-term study. **J. Orthop. Res.**, Hoboken, v. 1, p. 421-430, 1984.

### Endereço para correspondência

Liliane Siqueira de Moraes  
Av. Nossa Senhora de Copacabana, 647/1108  
CEP: 22.050-000 - Copacabana - Rio de Janeiro/RJ  
E-mail: lilianemorais@hotmail.com

## 2.1 APÊNDICE 2

MORAIS, L.S.; SERRA, G.G.; PALERMO, E.F.A.; et al. Systemic levels of metallic ions released from orthodontic mini-implants. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, abr. 2007. Aceito para publicação.

# Systemic levels of metallic ions released from orthodontic mini-implants

Liliane Siqueira de Morais,<sup>a,b</sup> Glaucio Guimarães Serra,<sup>a,b</sup> Elisabete Fernandes Albuquerque Palermo,<sup>c</sup> Leonardo Rodrigues Andrade,<sup>d</sup> Carlos Alberto Müller,<sup>e</sup> Marc André Meyers,<sup>a</sup> and Carlos Nelson Elias<sup>b</sup>  
Rio de Janeiro, Brazil

**Introduction:** Orthodontic mini-implants may be a source of metallic ions to the human body due to the corrosion of Ti alloy in body fluids. The purpose of this study was to gauge the concentration of Ti, Al, and V, as a function of time, in the kidney, liver and lungs of rabbits that had Ti-6Al-4V alloy orthodontic mini-implants inserted in their tibia. **Methods:** Twenty-three New Zealand rabbits were randomly divided into four groups: control, 1-week, 4-weeks and 12-weeks. Four orthodontic mini-implants were inserted in the left proximal tibia of eighteen rabbits. Five control rabbits did not receive orthodontic mini-implants. After 1, 4, and 12 weeks the rabbits were euthanized, the selected tissues were extracted and prepared to analysis by graphite furnace atomic absorption spectrophotometry. **Results:** Low amounts of Ti, Al, and V were detectable in 1-week, 4-weeks, and 12-weeks groups, confirming that release of these metals from the mini-implants occurs and there are diffusion and accumulation in remote organs. **Conclusions:** Despite of the tendency of ion release when using the titanium alloy as orthodontic mini-implants, the amounts of metals detected were significantly below the average intake of these elements through food and drink and did not reach toxic concentrations. (Am J Orthod Dentofacial Orthop 2008;xxx:xx-xx)

Conventional dental implants are efficient as anchorage device in orthodontics.<sup>1,2</sup> They have been used since 1980's to anchor orthodontic and orthopedic forces.<sup>3,4</sup> After that, a high amount of system has been introduced on the market, such as onplants,<sup>5</sup> palatal implants,<sup>6</sup> bicortical screws,<sup>7</sup> miniplates,<sup>8</sup> miniplates with tube,<sup>9</sup> and the zygoma anchorage system.<sup>10</sup>

In 1997, Wehrbein et al.<sup>11</sup> tested short titanium screw implants in the maxilla for orthodontic anchorage, in Germany. In the same year, in Japan, Kanomi<sup>12</sup> used mini-implants to anchor orthodontic movements. After these two works, the mini-implants became widely used to bear orthodontic and orthopedic loads, becoming an effective orthodontic anchorage device.<sup>13,14</sup>

Different materials are used in the implant systems available on the market. The material must be nontoxic and biocompatible, ought to have good

good mechanical properties, and have to be able to resist stress, strain and corrosion.<sup>2,15,16</sup> Commercially pure titanium (cp Ti) is the most used material in implantology because of its proven biocompatibility with human tissues, high corrosion resistance in human body fluids, lack of allergenicity, high specific strength, and low elastic modulus when compared to other metallic biomaterials.<sup>17-20</sup> In addition, cp Ti has not been correlated with neoplasms or immunological reactions, is very lightweight, and has good mechanical properties.<sup>2,15,16</sup>

Nevertheless, orthodontic mini-implants have smaller dimensions than conventional dental implants and have to bear high orthodontic loads. These factors contribute to the possibility of fracture of cp Ti mini-implants during insertion and removal procedures. To overcome this disadvantage, the use of titanium alloys (Ti-6Al-4V) with higher strength and fatigue resistance than cp titanium is required.<sup>2,15,17,20,21</sup> However, this can result in corrosion of the orthodontic mini-implants<sup>22</sup> due to the low corrosion resistance of Ti alloy in body fluids.<sup>23</sup> Metallic ion release to local and remote tissues is favored, which has been associated with side effects in the human body<sup>24</sup>, such as clinical implant failure, osteolysis,<sup>25</sup> cutaneous allergic reactions, kidney lesions, hypersensitivity, carcinogenesis,<sup>26</sup> peri-implant tissue accumulation,<sup>25,27</sup> and remote site accumulation.<sup>28-32</sup>

Any metal or alloy which is implanted in the human body is a potential source of toxicity.<sup>24</sup> The concern about metallic ion release is widely

a Department of Mechanical and Aerospace Engineering – University of California, San Diego (UCSD) - US

b Department of Mechanical Engineering and Materials Science – Military Institute of Engineering (IME) – BR

c Radioisotopes Laboratory - Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ) – BR

d Department of Histology and Embryology – Biomedical Science Institute – Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ) - BR

e Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ) – BR

Reprint requests to: Liliane Siqueira de Morais, Department of Mechanical Engineering and Materials Science – Military Institute of Engineering (IME) – BR; e-mail, lilianesmorais@hotmail.com.

Submitted, November 2006; revised and accepted, April 2007.

XXXX-XXXX/\$32.00

Copyright © 2008 by the American Association of Orthodontists.

doi:XX.XXXX/j.ajodo.XXXX.XX.XXX

discussed in medicine since metallic artificial joints are very prone to corrode in vivo.<sup>25,30,33</sup> Corrosion has been observed in hip implants, bone plates, and screws.<sup>25,30,31</sup> Some experiments evaluating the potential of conventional dental implants in releasing metallic ions to the body have also been made. However, in orthodontics, little attention is addressed to the metallic ion release from orthodontic implant systems. The concern about this subject has been limited to orthodontic brackets and wires. To our knowledge, results about metallic ion release have not been reported for orthodontic mini-implants. Thus, the purpose of this study is to quantify, by graphite furnace atomic absorption spectrophotometry, the concentration of titanium (Ti), aluminum (Al) and vanadium (V) in rabbit tissues (kidney, liver and lung) after 1 week, 4 weeks and 12 weeks of tibiae insertion of Ti-6Al-4V orthodontic mini-implants.

## MATERIAL AND METHODS

Metallic ion release was investigated using Ti-6Al-4V (Ti ASTM grade 5) screw-shaped orthodontic mini-implants, provided by a dental implant company (Conexão Sistemas de Próteses, SP, Brazil), with 2 mm in diameter and 6 mm in length. The mini-implants were machined by turning, cleaned with acetone, washed with deionized water, dried, passivated with 30% HNO<sub>3</sub> according ASTM F-86, and sterilized with Co radiation (25 kGv). No surface treatment was made to alter roughness or to improve the osseointegration mechanisms.

Twenty-three adult male New Zealand white rabbits (about 3 kg) were supplied by the Center of Breeding of Laboratory Animals at the Oswaldo Cruz Institute (RJ, Brazil). This study was approved by the institutional review board and the animal ethical committee at the Oswaldo Cruz Institute. All surgical procedures were accomplished under veterinarian supervision. During the experiment period the animals were housed in individual stainless steel floor cages, with the temperature from 22 to 26°C, filtered air, and daily illumination. The feeding consisted of appropriated food (Nuvilab Coelhos, Nuvital Nutrients S/A, PR, Brazil) and they had free access to filtered water. The dietary (Nuvilab Coelhos) is made of a mixture of corn, wheat, soy, amino acids, vitamins and mineral micro elements (Fe, Zn, Cu, I, Mn, Se, and Co). There are no Ti, Al, and V in its content.

Eighteen rabbits were pre-anesthetized with intramuscular injections of tiletamine and zolazepan at a dose of 0.5 ml/kg body weight, and anesthetized by continuous delivery of 2% volatile halothane and

isofluthane throughout the surgery. The anterior portion of the left tibia was shaved and cleaned with 70% ethanol. The soft tissues were incised in the long axis of the tibia, the muscular tissue was dissected, and the bone was exposed. Four holes were done 5 mm apart in the cortical bone with surgical burs (1.6 mm in diameter) in low rotary drill speeds (not exceeding 1,500 rpm) followed by profuse cooling with saline solution. The implants were screwed using a manual insertion key. The soft tissues were carefully sutured.

The eighteen rabbits were randomly divided into three groups: 1-week (n=6), 4-weeks (n=6) and 12-weeks (n=6). After one week of the surgical implantation of orthodontic mini-implants, the six rabbits of the 1-week group were anesthetized and euthanized by exsanguination. The same procedure was done after four and twelve weeks. Five rabbits did not receive orthodontic mini-implants and were used as control group to characterize the normal levels of metallic ions in the kidney, liver and lung.

The selected organs (kidney, liver, and lung) were removed from each rabbit, weighed, washed with deionized water, placed on plastic vessels, closed and stored at -30°C for 24 h.<sup>33</sup> The samples were initially dehydrated at 60°C for 48 h, macerated, and kept in the stove at 60°C for 7 days for total dehydration. Two samples of 0.5 g of each tissue were weighed in glass beakers and calcinated at 400°C for 5 days to remove the organic matter. The resulting powders were transferred to glass tubes and with 2 mL of 65 % nitric acid (HNO<sub>3</sub>) were added. The tubes were sealed for 24 h and placed in a bath at 60°C for 4 h for sample digestion. Empty beakers were used as blanks and were subjected to all steps of analysis.

The concentrations of Ti, Al and V were quantified by graphite furnace atomic absorption spectrophotometry<sup>31,33,34</sup> with background correction by transverse, microprocessor-modulated bipolar Zeeman magnetic field, using a AAS ZEE nit® 60 with MPE 60z autosampler (CGS Analytical Instrumentation Ltda, SP, Brazil).

The statistical analysis of data was performed obtaining mean and standard deviation of the concentrations of Ti, Al and V in the control (n=10), 1-week (n=12), 4-weeks (n=12) and 12-weeks (n=12) groups, for the three tissues analyzed. For statistical significance, the data were analyzed by 1-way ANOVA test followed by post hoc Tukey test. The significance limit was predetermined in the confidence interval of 5%.

## RESULTS

The atomic absorption spectrophotometry

technique was efficient to gauge the concentrations of Ti, Al and V in all the groups tested. The Ti and V concentrations were detected in ppb (ng/g), while the concentrations of Al were measured in ppm ( $\mu\text{g/g}$ ). The means and standard deviations of Ti, Al, and V concentrations in the tissues are shown in Tables I, III, and V, respectively.

The pattern of metallic ion release of each element, as a function of time, was very different among the tissues analyzed. The Ti concentrations (Fig. 1) were low in the control group for the three tissues analyzed (9.74; 10.13; 10.28 ppb). After 1 week of implantation these values remained low (10.11; 9.97; 10.17 ppb). The concentrations of Ti increased in the kidney (11.48 ppb) and liver (11.57 ppb) in the 4-weeks groups and slightly decreased in the 12-weeks groups (11.24 ppb for kidney and 11.31 ppb for liver). Both values were statistically different from the control groups and between each other. In the lung, the Ti concentrations had a different pattern, maintaining low values in the 4-weeks group (10.33 ppb), without statistical difference from the control group. However, the values increased in the 12-weeks group (11.27 ppb), reaching the values of Ti in the kidney and liver, and with statistical difference from the control group (Table II).

The Al concentrations (Fig. 2) were much higher (ppm) than the Ti and V concentrations (ppb). The control values were very high (61.78; 53.49; 110.87 ppm) in the three tissues analyzed, maintaining these high levels after 1 week (67.76; 58.85; 112.52 ppm), 4 weeks (63.42; 52.07; 107.76 ppm), and 12 weeks of implantation (63.39; 51.16; 105.30 ppm). Those values were considered constant into the same organ, as a function of time, with no statistical difference between each other (Table IV).

The V concentrations (Fig. 3) were detected in a similar way in the kidney, liver and lung of the rabbits. The control groups had the lowest values (0.42; 0.43; 0.43 ppb). The V concentrations increased after 1 week (0.49; 0.51; 0.46 ppb) and past 4 weeks the highest values were measured (0.76; 0.79; 0.81 ppb). At 12 weeks of implantation, the V concentrations decreased (0.56; 0.57; 0.55 ppb), but they did not reach the control values. All the groups were statistically different between each other (Table VI).

## DISCUSSION

To assure no contamination of the rabbits by the dietary, a well balanced food for rabbits was selected (Nuvilab Coelhos). It is made of a mixture of corn, wheat, soy, amino acids, vitamins and some essential mineral micro elements (Fe, Zn, Cu, I, Mn,

Se, and Co). There are no Ti, Al, and V in its content. In addition, the rabbits just had access to filtered air and water during the experiment period.

The same dietary was given to the control animals, which were used as reference to characterize the normal levels of metallic ions in the tissues. Thus, all the differences in the concentration of metallic ions between control and experimental rabbits came from the orthodontic mini-implants.

The high biocompatibility of cp Ti is due to the formation of a dense oxide film ( $\text{TiO}_2$ ) on its surface.<sup>26</sup> Surface oxides play a significant role in the corrosion process since its mechanical properties and electrochemical behavior affect the fracture and repassivation processes.<sup>21,35</sup> The Ti-6Al-4V alloy oxide layer consists of amorphous  $\text{TiO}_2$ , containing a small amount of  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , hydroxyl groups, and bound water. The oxide layer present on the

surface of Ti-6Al-4V alloy is stable, hard, compact, and provides wear and corrosion resistance to the alloy.<sup>27,35</sup> However, when Ti-6Al-4V alloy is implanted in the human body, changes in the alloy's protective layer may occur and influence the release of alloy corrosion products.<sup>21</sup> These changes occur because the body fluids are a harmful corrosive environment for metallic materials constituted by high concentration of chloride ion, various amino acids and proteins, low concentration of dissolved oxygen, low pH during 2 weeks after the surgery, and cells that behave as charging bodies.<sup>21</sup> Vanadium contained in the alloy is not responsible for the formation of the surface oxide film.<sup>21</sup> Therefore, Ti and Al ions are expected to be the main metallic ions released from Ti-6Al-4V alloys.<sup>36</sup> This is in accordance with the values measured in the present work, since Al and Ti were detected in much higher amounts than V.

In order to increase corrosion resistance, a surface passivation protocol using  $\text{HNO}_3$  (ASTM-F38) was developed for stainless steel and cobalt chromium alloy surgical implants. Such passivation procedure was adopted for Ti alloy implants<sup>37</sup> and it was the passivation protocol used in the orthodontic mini-implants tested in this study. Nevertheless, Lowenberg et al.<sup>37</sup> examined the influence of passivation using  $\text{HNO}_3$  on the corrosion of Ti-6Al-4V alloys and detected a significant increase in the levels of Ti, Al and V in passivated Ti-6Al-4V samples. The authors correlated this increase with the thinning of the protective oxide layer caused by the acid passivation treatment. Thus, although the low release of Ti, Al and V from Ti-6Al-4V orthodontic mini-implants to rabbits' tissues found in the present study, it would be interesting to avoid this passivation protocol.

Surface treatment of Ti and its alloys is known to

**Table I.** Mean and standard deviation (SD) of Ti concentration in rabbit tissues (ppb).

Groups	Kidney	Liver	Lung
Control	9.74 ± 0.35	10.13 ± 0.10	10.28 ± 0.53
1-week	10.11 ± 0.31	9.97 ± 0.20	10.17 ± 0.79
4-weeks	11.48 ± 0.27	11.57 ± 0.24	10.33 ± 0.73
12-weeks	11.24 ± 0.56	11.31 ± 0.74	11.27 ± 0.53

**Table II.** Post hoc Tukey test for comparison of means (ppb) of Ti concentration in rabbit tissues.

Kidney					Liver					Lung				
Means	9.74	10.11	11.48	11.24	Means	10.13	9.97	11.57	11.31	Means	10.28	10.17	10.33	11.27
Groups	C	1-w	4-w	12-w	Groups	C	1-w	4-w	12-w	Groups	C	1-w	4-w	12-w
C	---	.1445	.0002	.0002	C	---	.8241	.0002	.0002	C	---	.9780	.9980	.0059
1-w	.1445	---	.0002	.0002	1-w	.8241	---	.0002	.0002	1-w	.9780	---	.9283	.0012
4-w	.0002	.0002	---	.4596	4-w	.0002	.0002	---	.4296	4-w	.9980	.9283	---	.0062
12-w	.0002	.0002	.4596	---	12-w	.0002	.0002	.4296	---	12-w	.0059	.0012	.0062	---

**Table III.** Mean and standard deviation (SD) of Al concentration in rabbit tissues (ppm).

Groups	Kidney	Liver	Lung
Control	61.78 ± 6.19	53.49 ± 2.76	110.87 ± 2.22
1-week	67.76 ± 5.66	58.85 ± 7.47	112.52 ± 6.75
4-weeks	63.42 ± 8.76	52.07 ± 7.47	107.76 ± 14.21
12-weeks	63.39 ± 8.79	51.16 ± 9.03	105.30 ± 10.07

**Table IV.** Post hoc Tukey test for comparison of means (ppm) of Al concentration in rabbit tissues.

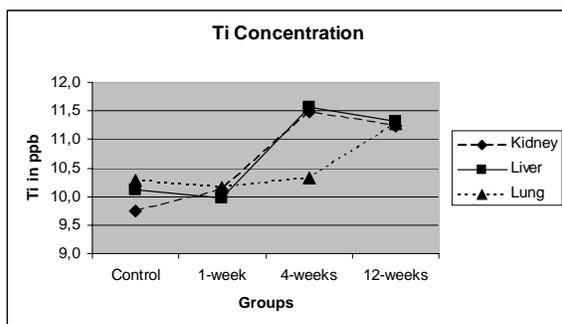
Kidney					Liver					Lung				
Means	61.78	67.76	63.42	63.39	Means	53.49	58.85	52.07	51.16	Means	110.87	112.52	107.76	105.30
Groups	C	1-w	4-w	12-w	Groups	C	1-w	4-w	12-w	Groups	C	1-w	4-w	12-w
C	---	.2645	.9566	.9591	C	---	.3132	.9662	.8717	C	---	.9778	.8736	.5360
1-w	.2645	---	.5015	.4949	1-w	.3132	---	.1097	.0557	1-w	.9778	---	.6212	.2698
4-w	.9566	.5015	---	1.000	4-w	.9662	.1097	---	.9897	4-w	.8736	.6212	---	.9236
12-w	.9591	.4949	1.000	---	12-w	.8717	.0557	.9897	---	12-w	.5360	.2698	.9236	---

**Table V.** Mean and standard deviation (SD) of V concentration in rabbit tissues (ppb).

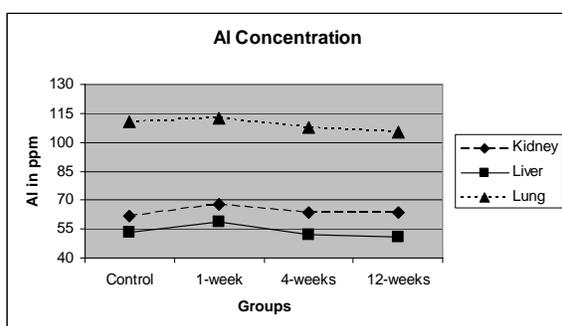
Groups	Kidney	Liver	Lung
Control	0.42 ± 0.05	0.43 ± 0.03	0.43 ± 0.03
1-week	0.49 ± 0.02	0.51 ± 0.05	0.46 ± 0.04
4-weeks	0.76 ± 0.04	0.79 ± 0.05	0.81 ± 0.05
12-weeks	0.56 ± 0.05	0.57 ± 0.06	0.55 ± 0.04

**Table VI.** Post hoc Tukey test for comparison of means (ppb) of V concentration in rabbit tissues.

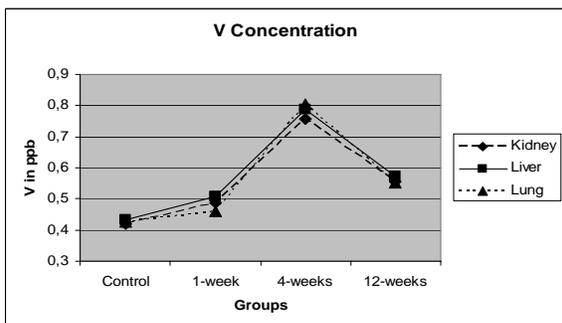
Kidney					Liver					Lung				
Means	0.42	0.49	0.76	0.56	Means	0.43	0.51	0.79	0.57	Means	0.43	0.46	0.81	0.55
Groups	C	1-w	4-w	12-w	Groups	C	1-w	4-w	12-w	Groups	C	1-w	4-w	12-w
C	---	.0037	.0002	.0002	C	---	.0027	.0002	.0002	C	---	.2312	.0002	.0002
1-w	.0037	---	.0002	.0020	1-w	.0027	---	.0002	.0083	1-w	.2312	---	.0002	.0002
4-w	.0002	.0002	---	.0002	4-w	.0002	.0002	---	.0002	4-w	.0002	.0002	---	.0002
12-w	.0002	.0020	.0002	---	12-w	.0002	.0083	.0002	---	12-w	.0002	.0002	.0002	---



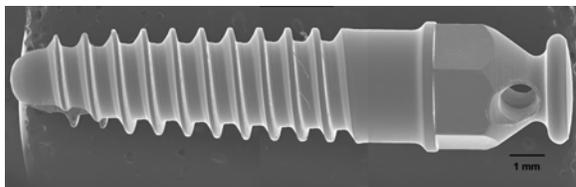
**Fig 1.** Pattern of Ti concentration, as a function of time, in the tissues analyzed.



**Fig 2.** Pattern of Al concentration, as a function of time, in the tissues analyzed.



**Fig 3.** Pattern of V concentration, as a function of time, in the tissues analyzed.



**Fig 4.** Scanning electron micrograph of Ti-6Al-4V orthodontic mini-implant as-machined, with no surface treatment, in original magnification of x30.

promote faster bone healing, improving osseointegration. However, it may enhance the reactivity of the surface, increasing the metallic ion release,<sup>22</sup> which is related with the implant surface structure, its roughness, and topography.<sup>38</sup> High surface roughness implants have lower corrosion resistance and higher metallic ion release than low surface roughness implants.<sup>18,27</sup> The orthodontic mini-implants tested in this study were used as-machined, i.e, did not received any surface treatment to alter their surface roughness (Fig. 4). This can be a reason for the low metallic ion concentrations measured.

Titanium is a nonessential element since no enzymatic pathway that requires Ti as a cofactor has been elucidated, there is no homeostatic control of Ti, and Ti is not detected in the newborn tissues.<sup>39</sup> Although no local or systemic reaction to Ti has been documented<sup>26-29,40</sup> and even though Ti has been regarded as an inert metal, some studies have identified potential hematologic and metabolic toxicity,<sup>39</sup> with fibroblast proliferation, peri-implant osteolysis,<sup>41</sup> decrease in the number and activity of osteoblasts, macrophages, and leucocytes,<sup>36</sup> impairing the osteogenesis.<sup>42</sup> Although Frisken et al.<sup>31</sup> have found considerably high concentrations of Ti in sheep tissues (50 to 300 ppb), they found no significant release of Ti associated with successful Ti implants. However, the increase in Ti levels was found following implant failure.

Since Woodman et al.<sup>39</sup> observed elevated titanium levels in the organs that subserve a clearance function (the reticuloendothelial system: spleen, liver, regional nodes) and in the lungs of baboons, we selected the kidney, liver and lung of rabbits to evaluate the metallic ion release. When compared to the control levels, higher levels of Ti were measured in the kidney and liver after 4 weeks of implantation, and in the lung after 12 weeks. Egeni et al.<sup>28</sup> described that Ti concentrations in organs of rabbits were below detection limit after 4 weeks of implantation, but 1.18 to 2.95 ppm of Ti were measured in the brain, heart, kidney, and blood after 25 weeks. Schliephake et al.<sup>43</sup> found that the lung of minipigs contained the highest amount of Ti (135.7 ppb) after 5 months of implantation of titanium screws, but the kidney (2.92 ppb) and the liver (11.5 ppb) had higher amounts than the control group. Weingart et al.<sup>29</sup> found Ti concentrations in the lymph nodes of dogs varying from 0.01 to 9.0 ppm after 40 weeks of titanium screws implantation. All these studies had higher values than the present work, due to differences in the period of implantation, animal model, size of the implant, and method of analysis.<sup>31</sup>

According to Hanawa,<sup>21</sup> the most harmful

components in alloys used as biomaterials are cobalt from the Co–Cr alloy, nickel from stainless steel, and vanadium from the Ti-6Al-4V alloy. Nevertheless, the small percentages of both V and Al atoms contained in the alloy are potentially toxic<sup>20</sup> because of the corrosion-fatigue which implants suffered in body fluids.<sup>20,23,26</sup> Aluminum is a nonessential trace metal and has been considered to be nontoxic when orally swallowed, because it is very poorly absorbed through the gastrointestinal tract. However, if this absorption pathway is circumvented a number of toxic conditions may manifest.<sup>39</sup> The Al ions affect osteoblast proliferation, differentiation, and metabolic activity.<sup>36</sup> Some side effects related to the Al accumulation in the human body are encephalopathy, Alzheimer's disease,<sup>34</sup> osteomalacia, pulmonary granulomatosis, and fibrosis.<sup>26,39</sup>

High concentrations of Al were measured in the rabbit's tissues and they were constant from the control until the 12-weeks groups, for the three tissues analyzed. Woodman et al.<sup>39</sup> also noted significantly elevated Al levels in the lung, regional lymph nodes, and serum of experimental animals. This could be related to the fact that Al is an element present in food, in water and in the air.<sup>30,34</sup> Since all the conditions were controlled during the experimental period, we concluded that both control and experimental rabbits had access to this element from the environment before the experimental period, during their normal growth. Thus, as the concentrations of Al in the tissues were very high, the contribution of Al from the orthodontic mini-implant was too small and was not significant.

Unlike Ti and Al, V is believed to be an essential trace metal<sup>24,44</sup> occurring in most mammalian cells,<sup>44</sup> although no biological function had been identified.<sup>45</sup> V may have a potential role in the adjunctive therapy of diabetic patients due to their insulin-like properties.<sup>44</sup> The difference between essential and toxic doses is small, so V is classified as highly toxic among nutritionally needed trace metals.<sup>39</sup> The acute and chronic toxic effects when absorbed in high amounts were documented.<sup>44</sup> V can be cytotoxic for macrophages and fibroblasts,<sup>23,24</sup> can be bound by iron proteins (ferritin and transferrin), which affects its distribution and accumulation in the body,<sup>24,44</sup> can incite local and systemic reactions, can inhibit cellular proliferation,<sup>26</sup> and can lead to kidney lesions.

Since V exhibits appreciable tissue binding, it can accumulate in tissues such as liver, kidney, bone, and spleen.<sup>44</sup> The analysis of rabbits' tissues showed an increase in V concentration after 4 weeks

of implantation. At 12 weeks the values decreased, but were still above the control values. Woodman et al.<sup>39</sup> also observed a transient rise of V in the lung tissue and did not find evidence of accumulation of V in any other organ, suggesting that even though V is potentially the most toxic of the three metals, it is unlikely to cause systemic toxicity as a result of release from Ti-6Al-4V implants. Gioka et al.<sup>19</sup> gauged in vitro traces of Al (3ppm) and V (2 ppm) released from orthodontic brackets. This value was considered to be minimal, not reaching toxic levels. The authors pointed out that long-term release may be higher than that occurring within the first weeks. Since the orthodontic use of Ti alloy mini-implants has a limited service life, the minute levels of Ti, Al, and V release in our study may not constitute an alarming situation.

The aim of our study was to know if the titanium alloy orthodontic mini-implants release metallic ions to the human body. For that, we used rabbits as the animal model because of the correlation between rabbit and human physiology<sup>1</sup>. However, care should be taken in extrapolating the clinical behavior from animal tests. According to Roberts et al,<sup>1</sup> the metabolism of rabbits is 3 times faster than that of humans. It is reasonable to assume that 1, 4, and 12 weeks for rabbits are about 4, 12 and 36 weeks in humans. Then, the period of retraction of teeth in the orthodontic treatment with extractions would be covered. The dimensions of the tested material in relation to the biological system of the rabbits could greatly influence the results.<sup>19</sup> The orthodontic mini-implants tested had a surface area of about 5 mm<sup>2</sup>. Since the rabbits had about 3 kgf and the total surface area of 4 mini-implants is 20 mm<sup>2</sup>, the surface x body weight ratio of 20:3 for rabbits was much smaller than the ratio of 20:70 that would be typical for an adult with four orthodontic mini-implants.

The boundary line between normal and toxic levels of metallic ions in the body is still unknown.<sup>33</sup> The National Academy of Sciences<sup>46</sup> postulated that the maximum tolerable levels of Al and V in rabbits are 200 and 10 ppm, respectively. There is no maximum tolerable level of Ti for rabbits because no evidence of oral toxicity has been found. The dietary intake of several elements has been surveyed by various investigators.<sup>45,47</sup> The daily intake of a specific element may vary considerably according to different eating and drinking habits, geographical location, while large discrepancies may occur between the various compilations with regard to intake of a specific element.<sup>47</sup> The daily intake of Ti, Al and V is 0.7 mg/day, 5.7 mg/day, and 1.8 mg/day, respectively.<sup>45,47</sup> The amounts of Ti, Al, and V

released from orthodontic mini-implants seem to be far from the intake of these elements from food and drink.

## CONCLUSION

Various amounts of Ti, Al, and V were detectable in 1-week, 4-weeks, and 12-weeks groups, confirming that diffusion of these metals from the orthodontic mini-implants exists, with accumulation in remote organs (kidney, liver, and lung). Each metallic element had a different release behavior as a function of time. Ti and V had the greatest values at 4 weeks; Al maintained constant values during all the experiment period.

Despite of the tendency of metallic ion release when using the Ti alloy, the measurable amount of metals (Ti, Al, and V) released from Ti-6Al-4V orthodontic mini-implants in rabbits' tissues was significantly below the average dietary intake of these elements through food and drink and did not reach toxic concentrations.

## Acknowledgements

This work was financially supported by the brazilian agencies CAPES, CNPq (Process 300216/94-7, 452834/03-1, 50016/052003, and 472449/2004-4), and FAPERJ (Process E-26/151.970/2004), and by the National Science Foundation Ceramics Program (Dr. Linnette Madsen, Director). The authors would also like to thank Sara Bodde for reading and considerably improving the manuscript.

## REFERENCES

1. Roberts WE, Smith RK, Zilberman Y, Mozsary PG, Smith RS. Osseous adaptation to continuous loading of rigid endosseous implants. *Am J Orthod* 1984;86:95-111.
2. Huang LH, Shotwell JL, Wang HL. Dental implants for orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2005;127:713-722.
3. Roberts WE, Helm FR, Marshall KJ, Gongloff RK. Rigid Endosseous implants for orthodontic and orthopedic anchorage. *Angle Orthod* 1989;59:247-256.
4. Kuroda S, Katayama A, Takano-Yamamoto T. Severe anterior open-bite case treated using titanium screw anchorage. *Angle Orthod* 2004;74:558-567.
5. Hong H, Ngan P, Li HG, Qi LG, Wei SHY. Use of onplants as stable anchorage for facemask treatment: a case report. *Angle Orthod* 2005;75:402-409.
6. Cousley R. Critical aspects in the use of orthodontic palatal implants. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2005;127:723-729.
7. Freudenthaler JW, Haas R, Bantleon HP. Bicortical titanium screws for critical orthodontic anchorage in the mandible: a preliminary report on clinical applications. *Clin Oral Impl Res* 2001;12:358-363.
8. Choi BH, Zhu SJ, Kimb YH. A clinical evaluation of titanium miniplates as anchors for orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2005;128:382-384.
9. Chung KR, Kim YS, Linton JL, Lee YJ. The miniplate with tube for skeletal anchorage. *J Clin Orthod* 2002;36:407-412.
10. Clerck H, Geerinckx V, Siciliano S. The zygoma anchorage system. *J Clin Orthod* 2002;36:455-460.
11. Wehrbein H, Glatzmaier J, Yildirim M. Orthodontic anchorage capacity of short titanium screw implants in the maxilla. An experimental studying the dog. *Clin Oral Impl Res* 1997;8:131-141.
12. Kanomi R. Mini-implant for orthodontic anchorage. *J Clin Orthod* 1997;31:763-767.
13. Kim JW, Ahn SJ, Chang YI. Histomorphometric and mechanical analyses of the drill-free screw as orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2005;128:190-194.
14. Melsen B, Verna C. Miniscrew implants: The Aarhus anchorage system. *Seminars in Orthodontics* 2005;11:24-31.
15. Misch CE. *Contemporary implant dentistry*. 2nd edition. Saint Louis: Mosby; 1999.
16. Favero L, Brollo P, Bressan E. Orthodontic anchorage with specific fixtures: related study analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2002;122:84-94.
17. Niinomi M. Mechanical properties of biomedical titanium alloys. *Mater Sci Eng A* 1998;243:231-236.
18. Aparicio C, Gil FJ, Fonseca C, Barbosa M, Planell JA. Corrosion behavior of commercially pure titanium shot blasted with different materials and sizes of shot particles for dental implant applications. *Biomaterials* 2003;24:263-273.
19. Gioka C, Bouraueil C, Zinelis S, Eliades T, Silikas N, Eliades G. Titanium orthodontic brackets: structure, composition, hardness and ionic release. *Dent Mater* 2004;20:693-700.
20. Latysh V, Krallics G, Alexandrov I, Fodor A. Application of bulk nanostructured materials in medicine. *Current Applied Physics* 2006;6:262-266.
21. Hanawa T. Metal ion release from metal implants. *Materials Science and Engineering C* 2004;24:745-752.
22. Zaffe D, Bertoldi C, Consolo U. Element release from titanium devices used in oral and maxillofacial surgery. *Biomaterials* 2003;24:1093-1099.
23. Tian YS, Chen CZ, Li ST, Huo QH. Research progress on laser surface modification of titanium alloys. *Appl Surf Sci* 2005;242:177-184.
24. Rae T. The biological response to titanium and titanium-aluminium-vanadium alloy particles. *Biomaterials* 1986;7:30-36.
25. Chassot E, Irigaray JL, Terver S, Vanneville G. Contamination by metallic elements released from joint prostheses. *Med Eng Phys* 2004;26:193-199.
26. Sedarat C, Harmand MF, Naji A, Nowzari H. In vitro kinetic evaluation of titanium alloy biodegradation. *J Periodont Res* 2001;36:269-274.
27. Meyer U, Bühner M, Büchter A, Kruse-Löster B, Stamm T, Wiesmann HP. Fast element mapping of titanium wear around implants of different surface structures. *Clin Oral Impl Res* 2006;17:206-211.
28. Egeni GP, Jaksic M, Moschini G, Passi P, Piatelli A, Rossi P, Rudello V, Tauro L. PIXE and micro-PIXE studies of ion release around endosseous implants in animals. *Nucl Instr Meth Phys Res B* 1996;109/110:289-293.
29. Weingart D, Steinemann S, Schili W, Strub JR, Hellerich U, Assenmacher J, Simpson J. Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in maxillofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994;23:450-452.
30. Urban RM, Jacobs JJ, Tomlinson MJ, Gavrilovic J, Black J, Peoc'h M. Dissemination of wear Particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg* 2000;82-A:457-477.
31. Frisken KW, Dandie GW, Lugowski S, Jordan G. A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep. *Aust Dent J* 2002;47:214-217.

32. Okazaki Y, Gotoh E, Manabe T, Kobayashi. Comparison of metal concentrations in rat tibia tissues with various metallic implants. *Biomaterials* 2004;25:5913-5920.
33. Sargeant A, Goswami T. Hip implants: Paper V. Physiological effects. *Mater Design* 2006;27:287-307.
34. Liu P, Yao YN, Wu SD, Dong HJ, Feng GC, Yuan XY. The efficacy of deferiprone on tissues aluminum removal and copper, zinc, manganese level in rabbits. *J Inorg Biochem* 2005;99:1733-1737.
35. Goldberg JR, Gilbert JL. The electrochemical and mechanical behavior of passivated and TiN/AlN-coated CoCrMo and Ti6Al4V alloys. *Biomaterials* 2004;25:851-864.
36. Saldaña L, Barranco V, García-Alonso MC, Vallés G, Escudero ML, Munuera L, Vilaboa N. Concentration-dependent effects of titanium and aluminium ions released from thermally oxidized Ti6Al4V alloy on human osteoblasts. *J Biomed Mater Res* 2006;77A:220-229.
37. Lowenberg BF, Lugowski S, Chipman M, Davies JE. ASTM-F86 passivation increases trace element release from Ti6Al4V into culture medium. *J Mater Sci, Mater Med* 1994;5:467-472.
38. de Maetzu MA, Alava JI, Gay-Escoda C. Ion implantation: surface treatment for improving the bone integration of titanium and Ti6Al4V dental implants. *Clin Oral Impl Res* 2003;14:57-62.
39. Woodman JL, Jacobs JJ, Galante JO, Urban RM. Metal ion release from titanium-based prosthetic segmental replacements of long bones in baboons – A long-term study. *J Orthop Res* 1984;1:421-430.
40. Keller JC, Young FA, Hansel B. Systemic effects of porous Ti dental implants. *Dent Mater* 1985;1:41-42.
41. García-Alonso, Saldaña L, Vallés G, González-Carrasco JL, González-Cabrero J, Martínez ME, Gil-Garay E, Munuera L. In vitro corrosion behaviour and osteoblast response of thermally oxidised Ti6Al4V alloy. *Biomaterials* 2003;24:19-26.
42. Wennerberg A, Ektessabi AI, Hatkamata S, Sawase T, Johansson C, Albrektsson T, Martinelli A, Sodervall U, Odelius H. Titanium release from implants prepared with different surface roughness. An in vitro and in vivo study. *Clin Oral Impl Res* 2004;15:505-512.
43. Schliephake H, Reiss G, Urban R, Neukam FW, Guckel S. Metal release from titanium fixtures during placement in the mandible: an experimental study. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1993;8:502-511.
44. Heinemann G, Fichtl B, Vogt W. Pharmacokinetics of vanadium in humans after intravenous administration of a vanadium containing albumin solution. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:241-245.
45. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes: elements. 2001. Available on-line at <http://www.iom.edu/Object.File/Master/7/294/0.pdf>
46. National Academy of Sciences. Mineral tolerance of domestic animals. 1980. Available on-line at <http://www.nap.edu/books/0309030226/html>
47. Brune D. Metal release from dental biomaterials. *Biomaterials* 1986;7:163-175.

## 2.1 APÊNDICE 3

MORAIS, L.S.; SERRA, G.G.; MULLER, C.A.; et al. Titanium alloy mini-implants for orthodontic anchorage: Immediate loading and metal ion release. **Acta Biomaterialia**, v. 3, n. 3, p. 331-339, may 2007.

# Titanium alloy mini-implants for orthodontic anchorage: Immediate loading and metal ion release <sup>☆</sup>

Liliane S. Morais <sup>a,b</sup>, Glaucio G. Serra <sup>a,b</sup>, Carlos A. Muller <sup>c</sup>, Leonardo R. Andrade <sup>d</sup>,  
Elisabete F.A. Palermo <sup>d</sup>, Carlos N. Elias <sup>b</sup>, Marc Meyers <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Mechanical and Aerospace Engineering Department, University of California-San Diego (UCSD), San Diego, CA, United States

<sup>b</sup> Mechanical Engineering and Material Science Department, Military Institute of Engineering (IME), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>c</sup> Oswaldo Cruz Institute (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>d</sup> Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Received 23 June 2006; received in revised form 19 October 2006; accepted 24 October 2006

## Abstract

Removable osseointegrated titanium mini-implants were successfully used as anchorage devices in orthodontics. The early load is necessary to simplify the mini-implant methodology, but can lead to failure during osseointegration. The Ti–6Al–4V alloy was used instead of commercially pure Ti due to its superior strength. However, the corrosion resistance is low, allowing for metal ion release. The purpose of this work was to analyze the immediately loaded mini-implant fixation and to gauge the vanadium ion release during the healing process. Titanium alloy mini-implants were inserted in the tibiae of rabbits. After 1, 4 and 12 weeks, they were submitted to removal torque testing. There was no increase in the removal torque value between 1 and 4 weeks of healing, regardless of the load. Nevertheless, after 12 weeks, a significant improvement was observed in both groups, with the highest removal torque value for the unloaded group. The kidney, liver and lung were also extracted and analyzed by atomic absorption spectrometry. In comparison with the control values, the content of vanadium increased slightly after 1 week, significantly increased after 4 weeks and decreased slightly after 12 weeks, without reaching the 1 week values. A stress analysis was carried out which enables both the prediction of the torque at which commercially pure (CP) Ti and Ti–6Al–4V deform plastically and the shear strength of the interface. This analysis reveals that the removal torques for CP Ti dangerously approach the yield stress. The results of this rabbit model study indicate that titanium alloy mini-implants can be loaded immediately with no compromise in their stability. The detected concentration of vanadium did not reach toxic levels in the animal model.

© 2006 Acta Materialia Inc. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Titanium alloy; Mini-implant; Orthodontic anchorage; Ion release

## 1. Introduction

Anchorage has long been a challenge since the introduction of fixed appliances in orthodontics [1]. Typically, orthodontic movement of a tooth is anchored by a large group of teeth so as to minimize undesired displacements

of anchoring teeth. Adequate anchorage becomes difficult when posterior teeth are missing. Intra- and extra-oral auxiliary devices can be used to assist movement, but the effectiveness of these measures is dependent upon the level of patient cooperation [1].

Conventional titanium implants have emerged as an excellent alternative to traditional orthodontic anchorage methodologies, mainly when anchorage dental elements are insufficient in quantity or quality [2]. Unfortunately, conventional dental implants can only be placed in limited sites, such as the retromolar and edentulous areas [2,3]. In

<sup>☆</sup> Research presented at the TMS 2006 Biological Materials Science Symposium.

\* Corresponding author. Tel.: +1 858 534 4719.

E-mail address: [mameyers@ucsd.edu](mailto:mameyers@ucsd.edu) (M. Meyers).

addition, conventional dental implants are troublesome for patients because of the severity of the surgery, the discomfort of the initial healing and the difficulty of maintaining oral hygiene [4].

Due to these disadvantages, Kanomi [5] proposed titanium mini-implants (1.2 mm in diameter and 6.0 mm in length) for orthodontic anchorage. They are widely used since they have few implantation site limitations, a simple insertion procedure and easy mechanical force control [6]. The methodology for implementation of mini-implants has been continuously improved. Some complications persist, and the sources of failure include the inflammation of the soft tissue around the mini-implant and fracture of the mini-implant [6].

A period of healing is usually necessary before applying load to conventional dental implants. This period varies from 4 to 6 months in humans [7,8]. When the load is placed prematurely, histological analyses have suggested that there is no uniform intimate bone-implant contact due to interplayed fibrous tissue [9,10]. This phenomenon could be favorable for implants for orthodontic anchorage purposes, since it facilitates the surgical removal of the implant at the end of the orthodontic treatment. On the other hand, the excess of interplayed fibrous tissue could lead to implant failure.

Commercially pure titanium (CP Ti) is widely used as implant material because of its suitable mechanical properties and excellent biocompatibility [11,12]. However, CP Ti has lower fatigue strength than titanium alloys. Ti-6Al-4V can be used to overcome this disadvantage [12,13]. However, the corrosion resistance of the mini-implant decreases when the alloy is used, favoring metal ion release, which has been associated with clinical implant failure, osteolysis, cutaneous allergic reactions, remote site accumulation [14], kidney lesion [15], cytotoxicity, hypersensitivity and carcinogenesis [16].

The purpose of this work was to measure the bone anchorage of immediately loaded Ti-6Al-4V mini-implants by removal torque test, and the amount of vanadium ion release in remote tissues by atomic absorption spectrometry.

## 2. Experimental

### 2.1. Materials

Seventy-two Ti-6Al-4V alloy mini-implants (Conexão Sistemas de Próteses, SP, Brazil) were used. The mini-implants had a cylindrical screw design, were 2.0 mm in diameter and 6.0 mm in length, and had a hexagonal-shaped head that was 3.4 mm in length. The mini-implants were machined by turning, cleaned, passivated with nitric acid (HNO<sub>3</sub>) and sterilized. No surface treatment was applied to alter the roughness (Fig. 1). Ni-Ti closed coil springs were used as loading devices for half of the mini-implants.

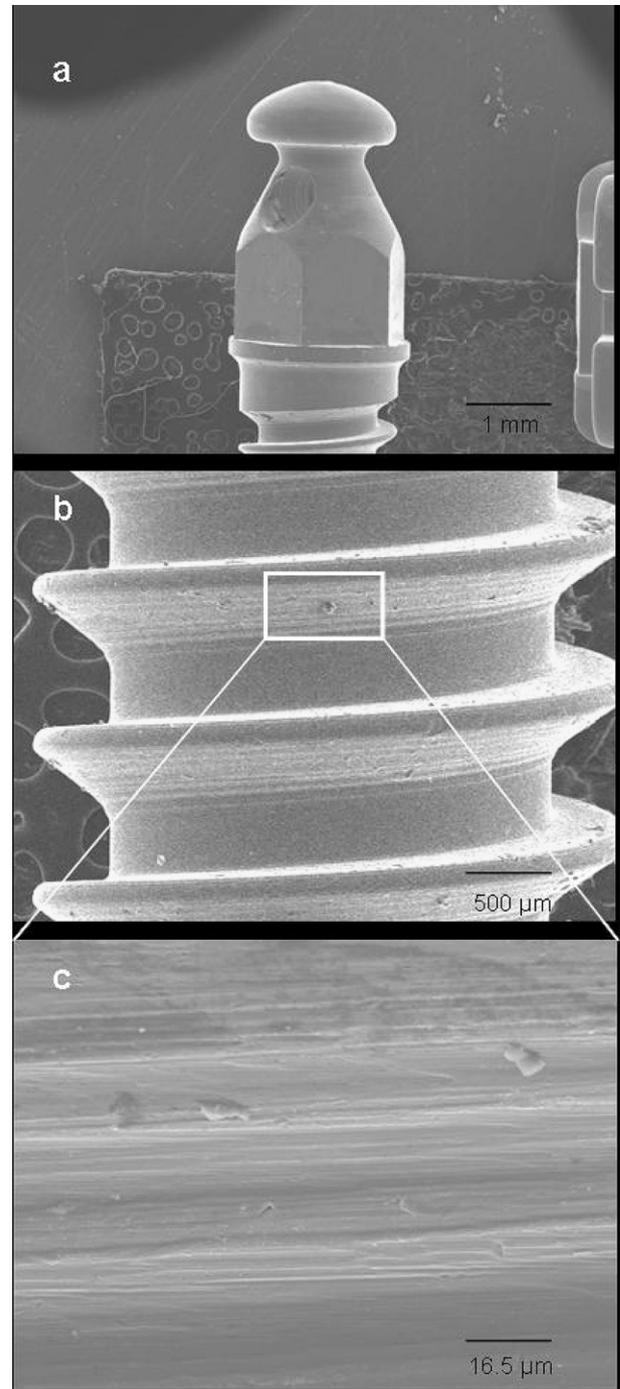


Fig. 1. Titanium alloy mini-implant: (a) hexagonally shaped head; (b) cylindrical screw design; (c) as-machined surface.

### 2.2. Animals

Twenty-three 6-month-old male New Zealand white rabbits, weighing between 3.0 and 3.5 kg, were used in the research. The surgical procedures exercised were common to the 18 experimental animals and consisted of the implantation of four mini-implants into the left tibial metaphyses of each animal. All surgeries were performed under sterile conditions in a veterinary operating room.

Five rabbits were used as controls for the metal ion release study.

The protocol for the animal study was approved by the standing ethics committee on animal research of Oswaldo Cruz Institute and all procedures were done based on Canadian Council of Animal Care guidelines. In the pre-surgical period, the rabbits were conditioned in a vivarium, where they remained during an observation period. For the duration of the study, they had free access to pellets and water, and were maintained at temperature from 22 to 26 °C with daily illumination.

### 2.3. Experimental design

Each animal had four mini-implants inserted, two of which were immediately loaded with a force of 1 N. Thirty mini-implants were used in the removal torque test and the other 42 mini-implants were used in other analysis. The groups were formed to investigate three periods of healing: 1 week, 4 weeks and 12 weeks. In each assessment period, one group was loaded and another was unloaded, giving a total of six groups. The removal torque test was carried out to analyze the bone fixation of the mini-implants during the healing process.

The atomic absorption spectrometry analysis was performed on the kidney, liver and lung in order to analyze whether vanadium ion release occurs and if these metal ions accumulate in remote tissues. The three tissues were extracted from the 18 experimental rabbits at the times previously established (1, 4 and 12 weeks) and from the five control rabbits, in which no treatment was administered, totaling up to 12 groups (Table 1).

### 2.4. Surgical procedure

The animals were anesthetized with an intra-muscular injection of Tiletamine (5 mg/kg) and Zolazepan (5 mg/kg), followed by continuous delivery of 2% Halothane and Isofluthane throughout the surgery. The hair on the medial surface of the upper portion of the left leg was removed and the skin was cleansed with iodinate surgical soap. A 70% alcohol solution was used for the local prophylaxis. A 50 mm-long incision was made parallel to the longitudinal axis of the tibia and the periosteum was

stripped, denuding the bone. The implantation holes were drilled under profuse saline irrigation, employing a drill with a bit diameter of 1.6 mm operating at low rotatory speed. Four perforations were made at 5 mm intervals. The mini-implants were threaded at the first cortex of the tibia, using a holder key. In each animal, the two central mini-implants were loaded with Ni–Ti coil springs with 1 N force (Fig. 2). Afterwards, the soft tissues were closed in layers with absorbable sutures.

### 2.5. Removal torque test

Following the healing time, the animals were euthanized by exsanguination. The tibiae were dissected, and blocks containing one mini-implant and at least 2 mm of surrounding bone were sectioned (Fig. 3). The blocks containing the mini-implant and the adjacent tissues were refrigerated and hydrated until testing. The tests were

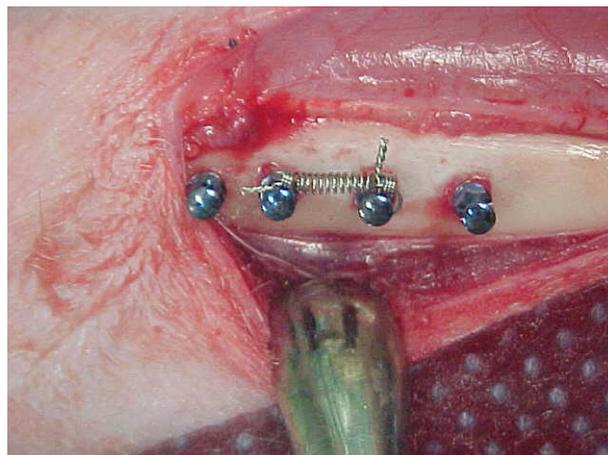


Fig. 2. Immediate loading (1 N) of the two central mini-implants with Ni–Ti closed coil springs.



Fig. 3. Experimental block with mini-implant and about 2 mm of bone in each side.

Table 1

<i>Experimental design</i>	
New Zealand rabbits	23
Mini-implants	Ti–6Al–4V
<i>Removal torque test</i>	
Groups	6
Time assessment	1, 4 and 12 weeks
<i>Atomic absorption analysis</i>	
Groups	12
Time assessment	Control, 1, 4 and 12 weeks
Tissue analyzed	Kidney, liver and lung

performed at room temperature. A device containing a rotational grip aligned with a fixing grip was used to achieve alignment during the test and to avoid bending forces. This device was used in association with a universal mechanical testing machine in which the vertical traction resulted in torsion of the rotational grip and the removal torque test. To set up the mechanism, a holder key was attached to the rotational grip of the device, the head of the mini-implant was attached to the holder key and the bone block was attached to the fixation grip. The tests were performed with the mechanical traction on the vertical axis of the device resulting in a counter-clockwise rotation to the implant at a rate of  $0.1^\circ \text{ s}^{-1}$  and an increasing removal torque force. For each removal test, the curve was recorded and the maximum value in N mm was taken as the removal torque value (RTV); the test was stopped when the implant had undergone a  $90^\circ$  rotation.

### 2.6. Atomic absorption spectrometry

The selected organs (kidney, liver, and lung) were removed from each rabbit, weighed, washed with deionized water, and stored in plastic vessels at  $-30^\circ \text{ C}$  for 24 h. The samples were initially dehydrated at  $60^\circ \text{ C}$  for 48 h, chopped up and kept in the stove at  $60^\circ \text{ C}$  for 7 days, until total dehydration. Two samples of 0.5 g of each tissue were weighed in glass beakers and calcinated at  $400^\circ \text{ C}$  for 5 days to remove the tissues organic portion. The resulting powders were poured in glass tubes and mixed with 2 ml of 65% nitric acid ( $\text{HNO}_3$ ). The tubes were sealed for 24 h and then placed in a bath at  $60^\circ \text{ C}$  for 4 h for sample digestion. Empty beakers were used as blanks and subjected to all steps of analysis [17].

The vanadium content was measured by graphite furnace atomic absorption spectrometry (AAS) [14,17,18] with background correction by a transverse microprocessor-modulated bipolar Zeeman magnetic field, using an AAS ZEE nit<sup>®</sup> 60 with an MPE 60 z autosampler (CGS Analytical Instrumentation Ltda, São Paulo, Brazil).

The statistical analysis for reporting the mean and standard deviation of data from RTV and AAS analysis were performed for all the groups. For significance of differences the data were evaluated by a one-way analysis of variance (ANOVA) test followed by the post hoc Tukey test. The significance limit was predetermined in the confidence interval of 5%.

## 3. Results and discussion

### 3.1. Sequential removal torque test

All 30 mini-implants were inserted and removed without fracture or deformation. The rabbits did not exhibit any complication, such as infection or leg fractures, during the healing process. Three mini-implants were excluded from the test due to the high mobility in the bone site during the sample preparation. These samples were considered lost implants. The 10% of failure observed was similar to

other in vivo studies [19,20], where it was considered a good result. Since the bone healing around the mini-implant depends on various factors that are difficult to control in vivo (i.e., the micromotion), and since it occurred in both the loaded and unloaded groups, we believe that the three failures found are not related to the immediate load.

The fixation torques of the mini-implants did not demonstrate improvement after 1 or 4 weeks of healing (Tables 2 and 3), with any statistical difference ( $p < 0.05$ ) between the loaded and unloaded groups. After 12 weeks, both groups demonstrated increased removal torque values, with the highest values for the 12-week-unloaded group. In this manner, until 4 weeks of healing, the immediately applied load did not result in any improvement or worsening of the fixation of the mini-implant. When comparing the 1-week and 4-week groups with the 12-week groups, the measurements were statistically different. The comparison between the 12-week groups indicated significantly higher removal torque values to the unloaded group (Tables 2 and 3, Fig. 4).

The required reduction of the size of the mini-implant could result in fracture during the insertion and removal procedures, mainly when they reach osseointegration [6].

Table 2  
Descriptive statistic of removal torque values (RTV) in Nm

Groups	Mean	SD	N
1-week-unloaded	15.21	4.2	5
1-week-loaded	12.76	5.1	4
4-weeks-unloaded	13.10	5.7	5
4-weeks-loaded	11.11	5.4	4
12-weeks-unloaded	54.38	12.8	4
12-weeks-loaded	32.90	12.8	5

SD: standard deviation; N: number of samples.

Table 3  
Two-way ANOVA and post hoc Tukey test for comparison of means of removal torque values

Term	Probabilities for post hoc tests interaction: $1 \times 2$					
Load	Load $\times$ Unload $\rightarrow$ 0.0174					
Time	1w $\times$ 4w $\rightarrow$ 0.8869		1w $\times$ 12w $\rightarrow$ 0.0001		4w $\times$ 12w $\rightarrow$ 0.0001	
	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}
Load and time	15.21	13.10	54.38	12.76	11.11	32.90
Un 1w {1}	–	0.9986	0.0001	0.9984	0.9823	0.0364
Un 4w {2}	0.9986	–	0.0001	1.000	0.9994	0.0156
Un 12w {3}	0.0001	0.0001	–	0.0001	0.0001	0.0198
Lo 1w {4}	0.9984	10.000	0.0001	–	0.9997	0.0320
Lo 4w {5}	0.9823	0.9994	0.0001	0.9997	–	0.0176
Lo 12w {6}	0.0364	0.0156	0.0198	0.0320	0.0176	–

Un: unloaded; Lo: loaded; w: weeks.

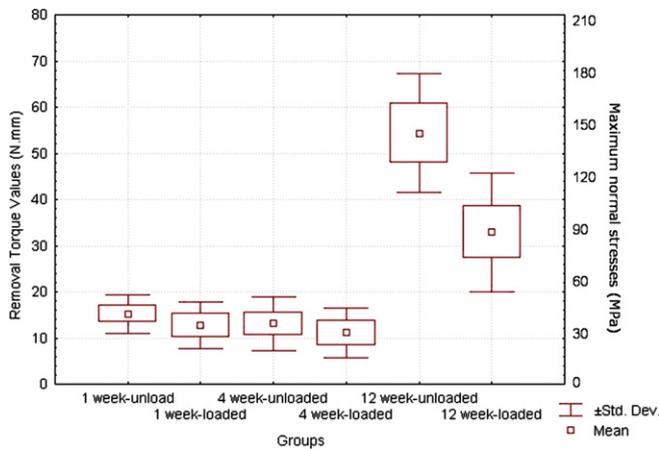


Fig. 4. Box plot of the removal torque test; the left hand side shows removal torques; the right hand side shows normal stress on mini-implant.

Miyawaki et al. [19] described the relation between the variation of the diameter of the mini-implant and failure. They obtained a rate of 100% of failure in the use of mini-implants 1.0 mm in diameter in humans. Büchter et al. [21] reported fractures during insertion and removal of mini-implants in a pig study. Huang et al. [22] described how the use of titanium alloys could overcome this disadvantage. In fact, in the present study, no fractures were observed during the insertion or removal of Ti-6Al-4V alloy mini-implants.

The success of the early loading of the implants is related to the primary stability just after implantation [23–26]. The primary stability depends mainly on the implant design and the quality of the host bone [6,26–28], but the relation between the diameter of the drill and the implant diameter is also an important factor, especially when the insertion is into cancellous bone [27]. In the present study, all 30 mini-implants were clinically immobile after insertion and immediate loading was applied. The RTV after 1 week of healing indicated that the primary stability was not affected by the immediate loading. Paik et al. [25] used mini-implants of 1.6 mm diameter for intermaxillary fixation of surgical patients. A total of six self-drilling mini-implants were inserted under immediately loaded conditions. All were fixed and were easily removed after 2 weeks. In the present study, the immediate loading of the mini-implants also did not compromise its efficiency, despite the analysis period being longer (12 weeks) than that of Paik's work.

Deguchi et al. [29] described the reduction of the bone-implant contact 3–6 weeks after the mini-implant insertion as a normal occurrence in the course of healing events. This is consistent with our results, which did not show any statistically significant improvement in the removal torque values after 4 weeks of healing, with or without load. Histological analysis is required to determine the quality of new tissue formed after 4 weeks of healing, but the immediate load did not compromise the fixation of the mini-implants in this phase of the study.

After 12 weeks of healing, both 12-week groups were significantly higher than the 1-week and 4-week groups. This indicates that the mini-implants reached fixation values sufficient for orthodontic purposes, with or without load. Although the 12-week-unloaded group presented the highest RTV, this can be interpreted as a positive result, as the mini-implants have to be removed after the orthodontic treatment. Comparison between human and rabbit bone physiology indicates that the relative bone metabolic rate is three times faster in the rabbit [23]. In this manner, a longer term study would be interesting.

Some researchers have tested CP Ti subjected to early loading [25,30–32]. Freudenthaler et al. [31] have studied mesial molar movement in anchored mini-implants loaded immediately with 1.5 N. One mini-implant was lost in a total of 15 tested after 3 weeks. Using Ti-6Al-4V alloy we lost three implants out of a total of 30 tested with 1 N immediate loading.

The forces in the orthodontic treatment vary greatly depending upon the type of movement required. Orthodontic forces of low value, ranging from 0.2 to 2 N, are used to move few teeth. Orthodontic forces from low to medium values are used to move a high number of teeth. Orthopedic forces are also required in orthodontic treatment to move maxillary and mandibular bone. This force has high values, ranging from 4 to 15 N [2]. A force of 1 N was chosen to be used in this study due to the fact that it is the most used force in orthodontic treatment and has been used in many animal studies [21,23,32,33]. Szmulker-Moncler et al. [27] concluded that a force less than the overload limit does not cause the loss of stability, and Büchter et al. [21] showed that tip forces higher than 9 N could compromise the fixation of the mini-implant. Oyonarte et al. [33,34] added that the overloading limit depends on the implant design. In screw design implants, the susceptibility of overload is highest along the first treads used to place the implant into the bone, and approaching the limit induces marginal bone loss. Roberts et al. [23] reported that forces ranging between 1 and 3 N applied after 6–8 weeks of healing do not compromise the stability of the implants. In fact, the 1 N immediate load force applied in the Ti-6Al-4V mini-implant screw design affected the fixation of the mini-implants, but not so substantially as to disrupt adequate orthodontic anchorage.

### 3.2. Stress analysis

From the torque values it is possible to obtain both the maximum torsional stresses in the mini-implant and the interfacial shear stresses.

#### 3.2.1. Maximum stresses in implants

The maximum torsional stress  $\tau_{\max}$  in a cylindrical body with diameter  $D$  is related to the torsional moment  $T$  [35]:

$$\tau_{\max} = \frac{16T}{\pi D^3}. \quad (1)$$

The corresponding normal stress is equal to [36]:

$$\sigma_{\max} = \frac{\tau_{\max}}{\sqrt{3}} = \frac{16T}{\sqrt{3}\pi D^3}. \quad (2)$$

Eq. (2) enables the calculation of the maximum stress acting on the mini-implants. At the highest torque observed of  $5.38 \times 10^{-2}$  Nm,  $\sigma_{\max} = 148$  MPa. The yield stresses for CP Ti and Ti-6Al-4V are:

Grade 2 CP titanium:  $\sigma_y = 250$  MPa;

Grade 5 Ti-6Al-4V:  $\sigma_y = 880$  MPa.

If one computes safety factors:

(SF) CP Ti = 1.7;

(SF) Ti-6Al-4V = 6.0.

Thus, we can conclude that CP Ti is indeed stressed on average close to its yield value, which is an undesirable situation, since it is certain some mini-implants will have a release torque above the mean value used above. On the other hand, the Ti-6Al-4V alloy is stressed significantly below its yield stress and is indeed a much safer choice.

### 3.2.2. Interface stresses

The shear stress acting on the interface,  $\tau_i$  can also be calculated from the torsional moment  $T$ :

$$\tau_i = \frac{2T}{DA_T}. \quad (3)$$

The area  $A_T$  is the total resisting area that has to be computed from the dimensions shown in Fig. 5. Approximately three threads penetrate through the cortical bone and it is assumed that the trabecular bone does not contribute significantly to interfacial bonding.

The area  $A_T$  is computed from:

$$A_T = 3(A_1 + A_2 + A_3) = 3 \left[ \pi(1.48/2)^2 \times 0.225 + \pi(1.75/2)^2 \times 0.275 + \pi(1.75/2)^2 \times 0.26 \right] = 3 \times 1.675 \approx 5 \text{ mm}^2. \quad (4)$$

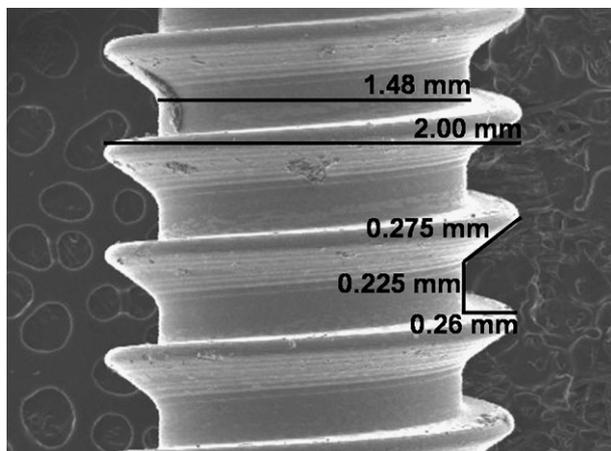


Fig. 5. Dimensions of the mini-implant.

Taking a mean diameter of 1.75 mm, one obtains, from Eqs. (3) and (4):

$$\tau_i = \frac{2T}{1.75 \times 5 \times 10^{-9}}.$$

The maximum removal torque was  $54.38 \times 10^{-3}$  Nm. This corresponds to:

$$\tau_i = 12.34 \text{ MPa}.$$

It is instructive to compare this with the mechanical resistance of bone. The strength of canine cortical bone is approximately 190 MPa [37]; the corresponding shear strength is equal to 85 MPa. This value is significantly higher than the interfacial strength. On the other hand, the strength of canine trabecular bone is of the order of 13 MPa [37], giving a shear strength of 6.5 MPa. It can be concluded that the interface shear strength is slightly higher than the strength of trabecular bone but significantly lower than cortical bone.

### 3.3. Vanadium remote site accumulation

Any metal or alloy which is implanted in the body is a potential source of toxicity [38]. Titanium has been the material most commonly used for dental implants. It is considered chemically inert, biocompatible with human tissue and resistant to corrosion by human body fluids. However, due to the small size required by orthodontic mini-implants, CP Ti can fail during insertion or removal procedures, as demonstrated by the calculations in Section 3.2. To overcome this disadvantage, the material of choice for orthodontic mini-implants is Ti-6Al-4V alloy. The small percentages of vanadium and aluminum atoms contained in the alloy are potentially toxic [12] because of the corrosion fatigue which implants suffer in body fluids [40]. The most harmful components in alloys were determined to be cobalt from the Co-Cr alloy, nickel from stainless steel and vanadium from the Ti-6Al-4V alloy [13].

Vanadium is an ultratrace element occurring in most mammalian cells [18]. The main source of vanadium intake is food [15]. Although vanadium has been assumed as being an essential trace element [18,38], no biological function has been identified [15]. The pharmacological and physiological actions of vanadium have been investigated. Short-term clinical trials with diabetic patients suggest that vanadium may have a potential role in the adjunctive therapy of these patients due to its insulin-like properties [18]. The acute and chronic toxic effects of this element when absorbed in greater amounts are well documented [18]. Vanadium can be cytotoxic for macrophages and fibroblasts [38,39], can be bound by various iron proteins (ferritin and transferrin), which affects the distribution and accumulation of vanadium in the body [18,38], can incite local and systemic reactions, and can inhibit cellular proliferation [16]. Kidney lesions have also been observed in animal studies [15]. Vanadium exhibits appreciable tissue binding and can accumulate in tissues such as liver,

kidneys, bone and spleen [18]. Studies on mice show that within the first day after intra-venous injection of vanadium the highest levels are found in the kidney [38]. Urinary excretion is the main elimination pathway for injected vanadium in humans [18].

The statistics of the vanadium content in the kidney are shown in Tables 4 and 5. The control group had the lowest vanadium content at 0.423 ppb. After 1 week, the content increased slightly to 0.488 ppb. At 4 weeks, the highest values were measured to be 0.758 ppb. After 12 weeks, the vanadium content decreased somewhat (0.558 ppb), but it did not reach the values observed after 1 week of healing. All the means were statistically different from each other ( $p < 0.05$ ).

The means and standard deviations of the vanadium content in the liver are shown in Tables 6 and 7. The lowest

Table 4  
Descriptive statistic of vanadium content in the kidney in ppb ( $\text{ng mg}^{-1}$ )

Groups	Mean	SD	N
Control	0.423	0.053	10
1-week	0.488	0.021	12
4-weeks	0.758	0.042	12
12-weeks	0.558	0.049	12

SD: standard deviation; N: number of samples.

Table 5  
Post hoc Tukey test for comparison of means of vanadium content in the kidney

Groups	Probabilities for post hoc tests main effect: groups			
	{1}	{2}	{3}	{4}
	0.4230	0.488	0.758	0.558
Control {1}	–	0.0054	0.0002	0.0002
1-week {2}	0.0054	–	0.0002	0.0012
4-weeks {3}	0.0002	0.0002	–	0.0002
12-weeks {4}	0.0002	0.0012	0.0002	–

Table 6  
Descriptive statistic of vanadium content in the liver in ppb ( $\text{ng mg}^{-1}$ )

Groups	Mean	SD	N
Control	0.434	0.033	10
1-week	0.508	0.047	12
4-week	0.785	0.046	12
12-weeks	0.572	0.056	12

SD: standard deviation; N: number of samples.

Table 7  
Post hoc Tukey test for comparison of means of vanadium content in the liver

Groups	Probabilities for post hoc tests main effect: groups			
	{1}	{2}	{3}	{4}
	0.434	0.508	0.785	0.572
Control {1}	–	0.0035	0.0002	0.0002
1-week {2}	0.0035	–	0.0002	0.0104
4-weeks {3}	0.0002	0.0002	–	0.0002
12-weeks {4}	0.0002	0.0104	0.0002	–

vanadium content was seen in the control group (0.434 ppb). This value increased after 1 week (0.508 ppb), even more at 4 weeks (0.785 ppb), and had a slightly decrease after 12 weeks (0.572 ppb). All the means were statistically different between each other ( $p < 0.05$ ).

For the lung, the means and standard deviations of the vanadium content can be seen in Tables 8 and 9. For this tissue, the lowest vanadium content was seen in the control group (0.428 ppb), followed by the 1-week group (0.461 ppb). After 4 weeks the value was higher (0.812 ppb), with a decrease at 12 weeks (0.553 ppb). There was no statistical difference between the control and the 1-week groups. For all other comparisons the means were statistically different ( $p < 0.05$ ).

This pattern of vanadium release may be associated to the electrochemical and mechanical behavior of the surface oxide film. The surface film on Ti–6Al–4V is  $\text{TiO}_2$ , containing a small amount of  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , hydroxyl groups and bound water. Vanadium is not responsible for the formation of the surface film of Ti–6Al–4V [13,40]. When Ti–6Al–4V alloys are implanted, changes in the alloy's protective surface oxide occur and these changes may influence the release of alloy corrosion products. These changes occur because the concentration of chloride ion in serum and interstitial fluid makes these seriously corrosive environments for metallic materials; body fluid contains various amino acids and proteins that influence metallic corrosion; the concentration of dissolved oxygen in body fluid is one-quarter of that in air, delaying the regeneration of surface oxide film; the pH of the hard tissue into which material is implanted decreases to approximately 5.2 then recovers to 7.4 within 2 weeks, and cells also behave as charging bodies which may influence the corrosion of metallic materials [13].

Therefore, surface oxides and their properties play a significant role in the corrosion process since the mechanical

Table 8  
Descriptive statistic of vanadium content in the lung in ppb ( $\text{ng mg}^{-1}$ )

Groups	Mean	SD	N
Control	0.428	0.027	10
1-week	0.461	0.040	12
4-week	0.812	0.054	12
12-weeks	0.553	0.043	12

SD: standard deviation; N: number of samples.

Table 9  
Post hoc Tukey test for comparison of means of vanadium content in the lung

Groups	Probabilities for post hoc tests main effect: groups			
	{1}	{2}	{3}	{4}
	0.428	0.461	0.812	0.553
Control {1}	–	0.2785	0.0002	0.0002
1-week {2}	0.2785	–	0.0002	0.0002
4-weeks {3}	0.0002	0.0002	–	0.0002
12-weeks {4}	0.0002	0.0002	0.0002	–

properties and electrochemical behavior of the oxides affect the fracture and repassivation processes. After fracture of the Ti–6Al–4V surface oxide, it takes a long time to reform, and metal ions are released during repassivation [13,41]. The initial ion release is dominated by ion exchange events at the solid–liquid interface, which occur before thermodynamic equilibrium of the surface protein adsorption and desorption events has been reached. Once the latter is achieved, further ion exchange events may be inhibited [42]. We concluded that at 1 week of implantation there was not sufficient interaction at the solid–liquid interface. At 4 weeks, large numbers of ion exchange events were taking place at the interface. The thermodynamic equilibrium seems not to be reached at 12 weeks. More refined experimental protocols are needed to identify when this event occurs.

Dietary intake of several elements has been surveyed by various investigators [15,43]. The daily intake of a specific element may vary considerably according to different eating and drinking habits and geographical location, while large discrepancies may occur between the various compilations with regard to intake of a specific element [43]. The amounts of vanadium released in rabbits from the presently surveyed orthodontic Ti–6Al–4V alloy mini-implants were far below the daily intake of this element through food and drink ( $1.8 \text{ mg day}^{-1}$ ) [15,43]. Gioka et al. [44] measured in vitro traces of vanadium (2 ppm) released from Ti–6Al–4V orthodontic brackets and it was considered that vanadium release was minimal. The authors pointed out that long-term release may be higher than that occurring within the first weeks. However, in contrast to the long-term biomedical applications of Ti alloys in orthopedics, the orthodontic use of Ti alloy mini-implants has a limited service life [44]. Thus, the minute levels of vanadium release may not constitute an alarming situation, since they did not reach toxic levels in the animal model.

The use of rabbits in implant studies is widely diffused [3,17,23] due to the correlation between rabbit and human physiology. The bone turnover in humans is 18 weeks, whereas it is about 6 weeks in rabbits, suggesting that a factor of 3 is a good rule for extrapolating rabbit data to the clinical situation [23]. However, care should be taken in extrapolating the clinical behavior from animal tests since the dimensions of the tested material in relation to the biological system of the rabbits could greatly influence the results [44].

The presence of elements with potential biologically hazardous action, especially vanadium, has increased the interest in adopting other alternatives, such as the development of new titanium alloys employing Nb as a beta stabilizer (Ti–6Al–7Nb) [44], and CP titanium with nano-scale grains, which has greater strength than the conventional Ti–6Al–4V alloy. These implant materials are corrosion resistant and biocompatible with human body organs and fluids, so they can remain in the body for years [12].

#### 4. Conclusions

The results of this rabbit model study indicate that immediately loaded and unloaded titanium alloy mini-implants reached fixation values appropriate for the purposes of orthodontic anchorage. The unloaded group had a higher RTV than the loaded group. Since the mini-implants have to be removed at the end of the treatment, immediate loading could be a favorable option in treatment.

The absence of fractures during insertion and removal of the mini-implants indicated that the Ti–6Al–4V alloy has adequate mechanical properties for this application. Despite the tendency of greater ion release when using the titanium alloy, the amount of vanadium detected did not reach toxic levels in the animal model, even at 4 weeks, when the maximum concentrations were measured.

The normal stresses acting on the mini-implants and the shear stresses acting at the interface were calculated from the removal torques. The maximum normal stress values (148 MPa) approach the yield stress of CP Ti ( $\sim 250 \text{ MPa}$ ) but are much lower than the yield strength of Ti–6Al–4V. This analysis suggests that the 2 mm-diameter mini-implants of CP Ti are unsafe and proves that Ti–6Al–4V is a safe choice. The shear strength of the interface was calculated and its value was found to be between the shear strengths of cortical and trabecular bone.

#### Acknowledgements

We thank Sara Bodde for reading and considerably improving the manuscript. This research was supported by CAPES, Ministry of Education and Culture, Brazil. Support of the National Science Foundation Ceramics Program (Dr. Linnette Madsen, Director) for travel and laboratory supplies is gratefully acknowledged.

#### References

- [1] Graber TM, Vanarsdall RL. Orthodontics – principles and techniques. second ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
- [2] Favero L, Brollo P, Bressan E. Orthodontic anchorage with specific fixtures: related study analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2002;122:84–94.
- [3] Roberts EW, Helm RF, Marshall JK, Gongloff RK. Rigid endosseous implants for orthodontic and orthopedic anchorage. *Angle Orthod* 1989;59(4):247–56.
- [4] Ohmae M, Saito S, Morohashi T, Seki K, Qu H, Kanomi R, et al. A clinical and histological evaluation of titanium mini-implants as anchor for orthodontic intrusion in the beagle dog. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001;119:489–97.
- [5] Kanomi R. Mini-implant for orthodontic anchorage. *JCO* 1997;36(11):763–7.
- [6] Park Y-C, Lee S-Y, Kim D-H, Jee S-H. Intrusion of posterior teeth using mini-screw implants. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003;123:690–4.
- [7] Roberts EW, Marshall KJ, Mozsary PG. Rigid endosseous implant utilized as anchorage to protract molars and close an atrophic extraction site. *Angle Orthod* 1990;60(2):135–52.

- [8] Roberts WE, Nelson CL, Goodacre CJ. Rigid implant anchorage to close a mandibular first molar extraction site. *J Clin Orthod* 1994;28(12):693–704.
- [9] Costa A, Melsen B, Raffaini M. Miniscrews as orthodontic anchorage: A preliminary report. *Int J Adult Orthod Orthognath Surg* 1998;13(3):201–9.
- [10] Melsen B, Petersen JK, Costa A. Zigoma ligature: an alternative form of maxillary anchorage. *J Clin Orthod* 1998;32:154–8.
- [11] Aparicio C, Gil FJ, Fonseca C, Barbosa M, Planell JA. Corrosion behavior of commercially pure titanium shot blasted with different materials and sizes of shot particles for dental implant applications. *Biomaterials* 2003;24:263–73.
- [12] Latysh V, Krallics G, Alexandrov I, Fodor A. Application of bulk nanostructured materials in medicine. *Curr Appl Phys* 2006;6:262–6.
- [13] Hanawa T. Metal ion release from metal implants. *Mater Sci Eng C* 2004;24:745–52.
- [14] Okazaki Y, Gotoh E, Manabe T, Kobayashi K. Comparison of metal concentrations in rat tibia tissues with various metallic implants. *Biomaterials* 2004;25:5913–20.
- [15] Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes: elements. 2001. Available from: <http://www.iom.edu/Object.File/Master/7/294/0.pdf>.
- [16] Sedarat C, Harmand MF, Naji A, Nowzari H. In vitro kinetic evaluation of titanium alloy biodegradation. *J Periodont Res* 2001;36:269–74.
- [17] Liu P, Yao YN, Wu SD, Dong HJ, Feng GC, Yuan XY. The efficacy of deferiprone on tissues aluminum removal and copper, zinc, manganese level in rabbits. *J Inorg Biochem* 2005;99:1733–7.
- [18] Heinemann G, Fichtl B, Vogt W. Pharmacokinetics of vanadium in humans after intravenous administration of a vanadium containing albumin solution. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:241–5.
- [19] Miyawaki S, Koyama I, Inoue M, Mashima K, Sugahara T, Takano-Yamamoto T. Factors associated with the stability of titanium screws placed in the posterior region for orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003;124:373–8.
- [20] Park H-S, Lee A-K, Kwon O-W. Group distal movement of teeth using microscrew implant anchorage. *Angle Orthod* 2005;75:602–9.
- [21] Büchter A, Wiechmann, Koerdts S, Wiesmann HP, Piffko J, Meyer U. Load-related implant reaction of mini-implants used for orthodontic anchorage. *Clin Oral Impl Res* 2005;16:473–9.
- [22] Huang L-H, Shotwell JL, Wang H-L. Dental implants for orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005;127:713–22.
- [23] Roberts EW, Smith RK, Zilberman Y, Mozsary PG, Smith RS. Osseous adaptation to continuous loading of rigid endosseous implants. *Am J Orthod* 1984;86(2):95–111.
- [24] Huja SS, Roberts E. Mechanism of osseointegration: characterization of supporting bone with indentation testing and backscattered imaging. *Semin Orthod* 2004;10:162–73.
- [25] Paik C-H, Woo YJ, Kim J, Park J-U. Use of miniscrews for intermaxillary fixation of lingual-orthodontic surgical patients. *J Clin Orthod* 2002;36(3):132–6.
- [26] Huja SS, Litsky AS, Beck FM, Johnson KA, Larsen PE. Pull-out strength of monocortical screws placed in maxillae and mandibles of dogs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005;127:307–13.
- [27] Szmukler-Moncler S, Salama H, Reingewirtz Y, Dubruille JH. Timing of loading and effect of micromotion on bone-implant interface: review of experimental literature. *J Biomed Mater Res* 1998;43:193–203.
- [28] Davis JE. *Bone Engineering*. first ed. Toronto: University of Toronto Press; 2000.
- [29] Deguchi T, Takano-Yamamoto T, Kanomi R, Hartsfield Jr JK, Roberts WE, Garetto LP. The use of small titanium screws for orthodontic anchorage. *J Dent Res* 2003;82(2):377–81.
- [30] Majzoub Z, Finotti M, Miotti F, Giardino R, Aldini NN, Cordioli G. Bone response to orthodontic loading of endosseous implants in the rabbit calvaria: early continuous distalizing forces. *Eur J Orthod* 1999;21:223–30.
- [31] Freudenthaler JW, Hass R, Bantleon H-P. Bicortical titanium screws for critical orthodontic anchorage in the mandible: a preliminary report on clinical applications. *Clin Oral Impl Res* 2001;12:358–63.
- [32] Park HS, Kwon TG, Kwon OW. Treatment of open bite with microscrew implant anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;126:627–36.
- [33] Oyonarte R, Pilliar R, Deporter D, Woodside DG. Peri-implant bone response to orthodontic loading: Part 1. A histomorphometric study of the effects of implant surface design. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005;128:173–81.
- [34] Oyonarte R, Pilliar R, Deporter D, Woodside DG. Peri-implant bone response to orthodontic loading: Part 2. Implant surface geometry and its effect on regional bone remodeling. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005;128:182–9.
- [35] Popov EP. *Engineering Mechanics of Solids*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1990, p. 178.
- [36] Meyers MA, Chawla KK. *Mechanical Behavior of Materials*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1999.
- [37] Kaneps AJ, Stover SM, Lane NE. Changes in canine cortical and cancellous bone mechanical properties following immobilization and remobilization with exercise. *Bone* 1997;21(5):419–23.
- [38] Rae T. The biological response to titanium and titanium–aluminum–vanadium alloy particles. *Biomaterials* 1986;7:30–6.
- [39] Tian YS, Chen CZ, Li ST, Huo QH. Research progress on laser surface modification of titanium alloys. *Appl Surf Sci* 2005;242:177–84.
- [40] Hanawa T, Ota M. Calcium phosphate naturally formed on titanium in electrolyte solution. *Biomaterials* 1991;12:767–74.
- [41] Goldberg JR, Gilbert JL. The electrochemical and mechanical behavior of passivated and TiN/AlN-coated CoCrMo and Ti–6Al–4V alloys. *Biomaterials* 2004;25:851–64.
- [42] Lowenberg BF, Lugowski S, Chipman M, Davies JE. ASTM-F86 passivation increases trace element release from Ti–6Al–4V into culture medium. *J Mater Sci, Mater Med* 1994;5:467–72.
- [43] Brune D. Metal release from dental biomaterials. *Biomaterials* 1986;7:163–75.
- [44] Gioka C, Bourauel C, Zinelis S, Eliades T, Silikas N, Eliades G. Titanium orthodontic brackets: structure, composition, hardness and ionic release. *Dent Mater* 2004;20:693–700.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)