

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA  
CURSO DE DOUTORADO**

**TESE DE DOUTORADO**

**EFEITOS DE UMA DIETA SALÍNICA NA QUALIDADE ÓSSEA E NO  
PROCESSO DE OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES EM RATOS  
DURANTE O ENVELHECIMENTO**

**Julio Baldisserotto**

**Dezembro, 2003.**

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA  
CURSO DE DOUTORADO

Julio Baldisserotto

Tese submetida ao Corpo Docente do curso de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Doutor em Gerontologia Biomédica.

Orientadora: Profa. Dra. Dalva Maria Pereira Padilha

Porto Alegre

**Outubro, 2003.**

## **AGRADECIMENTOS**

Inicialmente, devo reconhecer que talvez este seja um dos momentos mais esperados neste longo processo de aprendizado e de construção de um novo conhecimento, dentro de um Programa de Doutorado.

Talvez seja este o momento de maior emoção e de complexidade também. Agradecer e reconhecer a todos que de alguma forma participaram nesta caminhada, sem o risco de esquecer algum nome e cometer injustiças, é certamente o desafio mais difícil desta hora.

Desta forma quero expressar meus sentimentos de gratidão e dividir minha profunda alegria com todos que pela sua ajuda, solidariedade, compreensão e paciência compartilharam comigo este desafio, que muitas vezes foi individual e outras tantas coletivo.

Embora as dificuldades, não posso me furtar a oportunidade de agradecer em especial, o empenho e a dedicação da Ana Carolina, do José Miguel, da Ananyr, do Maurício para que este projeto se concretizasse. Ao Leonardo, Fernando, Alexandre e demais colegas do curso com quem compartilhei muitos momentos de aprendizagem e stress, foi uma alegria a oportunidade da convivência e de conhecê-los.

Aproveito este momento também, para prestar minha homenagem a minha orientadora Prof. Dra. Dalva M.P.Padilha que acima de tudo foi uma grande companheira e amiga compartilhando ombro a ombro cada novo desafio e a cada nova dificuldade.

Ao Prof. Antonio Carlos Araújo de Souza e em extensão aos demais professores do IGG, por suas críticas construtivas e dicas para melhorar o trabalho, meu agradecimento.

A Cristine, minha companheira, uma incansável incentivadora mesmo que significasse a limitação do tempo para nós, o meu obrigado.

À Dona Ignez e outras pessoas queridas que se privaram de minha companhia e muitas vezes não entenderam muito bem que loucura era esta em que estava metido, valeu a compreensão.

Finalmente, gostaria de agradecer ao povo brasileiro através do Grupo Hospitalar Conceição e CNPq que me apoiaram e investiram recursos públicos me possibilitando a realização deste curso de Doutorado. Espero poder contribuir com o meu trabalho, para o desenvolvimento humano e tecnológico da nação no sentido de reduzir as injustiças e desigualdades sociais existentes no país.

## RESUMO

O objetivo deste trabalho foi o de identificar os efeitos de uma dieta salínica sobre o metabolismo ósseo e o processo de osseointegração em ratos durante o envelhecimento. A pesquisa foi um estudo do tipo experimental em 60 ratos machos do tipo Wistar. O trabalho foi organizado em forma de artigos para publicação em revista internacional, de acordo com as normas do Programa de Pós Graduação em Gerontologia Biomédica da PUCRS.

O primeiro artigo trata da análise da quantidade mineral óssea da tíbia dos animais. Neste estudo foi observado que a ingestão de sal pode afetar negativamente a incorporação de mineral no osso da tíbia de ratos que receberam uma dieta salínica e cálcio normal no tempo mais curto do experimento, enquanto que a longo prazo não houve diferença.

O segundo artigo demonstrou que a metodologia utilizada para analisar a porcentagem de osseointegração, ou seja, da superfície de contato do osso com a superfície do implante, verificada através da microscopia ótica, foi adequada em termos de reprodutibilidade e confiabilidade.

O último artigo compara as taxas de osseointegração obtidas no grupo controle e no grupo de animais que receberam a dieta salínica.

Neste trabalho foi observado que apesar da redução na quantidade mineral óssea da tíbia dos animais que consumiram a solução salínica, o processo de osseointegração não apresentou alteração significativa no percentual de zonas de contato entre o osso e a superfície do implante.

Os resultados deste trabalho sugerem que um alto consumo de sal poderia agravar a perda óssea devido a influência deste no metabolismo ósseo, conforme descrito na literatura, sem no entanto, prejudicar o processo de osseointegração. Entretanto, estes resultados devem ser utilizados com cautela para seres humanos, uma vez que o estudo foi realizado em animais, os quais possuem processos metabólicos diferentes dos humanos.

## **ABSTRACT**

The aim of this work was to identify the effects of a saline diet on the bone metabolism and the osseointegration process in aging rats. It was an experimental research in sixty male Wistar rats. This work was organized in three different articles according to the rules of the Biomedical Gerontology Posgraduation Program of PUCRS.

The first article is related to the bone mineral content analysis of the animals' tibia. In this study was observed that the salt ingestion may affect negatively the apposition of mineral in the bone tibia of the rats that received a normal calcium diet for a shorter period whereas a long time there was not a significant difference.

The second paper showed that the methodology used to analyze the percentage of osseointegration verified through optical microscopy was adequated in terms of reproducibility and reliability.

The last article compares the osseointegration rates obtained in both controlled and experimental groups. In this work was observed that although the reduction on mineral content in the tibia bone of the animals which had a salty intake, the osseointegration process did not show a significant difference in the percentage of contact areas between bone and implant surface.

The results of this work suggest that a high consumption of salt could influence the calcium metabolism and worsening the mineral losses without affecting the osseointegration process. However, these results must be used carefully in human being because of the differences in the metabolic process between animals and humans.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO .....	6
2.1. ASPECTOS DA BIOLOGIA ÓSSEA .....	7
2.1.1. OSSO E OS HORMÔNIOS .....	9
2.1.2. OSTEOPOROSE: DOENÇA ASSOCIADA AO METABOLISMO ÓSSEO.....	10
2.1.3. METABOLISMO DO CÁLCIO E SUA FUNÇÃO NA FORMAÇÃO ÓSSEA.....	13
2.1.3.1. FATORES NUTRICIONAIS E INGESTÃO DE CÁLCIO .....	14
2.1.4. EFEITOS DA INGESTÃO DE NaCl NA COMPOSIÇÃO ÓSSEA E NO EQUILÍBRIO DO CÁLCIO .....	16
2.2. NUTRIÇÃO E QUALIDADE ÓSSEA .....	19
2.3. SITUAÇÃO DE SAÚDE BUCAL E NUTRIÇÃO EM IDOSOS .....	20
2.3.1. RELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO MASTIGATÓRIA E DEFICIÊNCIA DE NUTRIENTES .....	21
2.4. PAPEL DA IMPLANTODONTIA NA REABILITAÇÃO ORAL DE IDOSOS.....	24
2.4.1. INDICAÇÃO DA OSSEOINTEGRAÇÃO EM PACIENTES IDOSOS.....	25
2.4.2. QUALIDADE ÓSSEA E A OSSEOINTEGRAÇÃO .....	26
2.4.3. RESPOSTA DO TECIDO ÓSSEO FRENTE A COLOCAÇÃO DO IMPLANTE	28
2.5. OSSEOINTEGRAÇÃO.....	30
2.5.1. PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO IMPLANTE – OSSO .....	32
2.5.1.1. BIOLOGIA E MECÂNICA DA OSSEOINTEGRAÇÃO .....	32
2.5.2. PROPRIEDADES DOS BIOMATERIAIS E DA SUPERFÍCIE .....	35
2.5.2.1. PROPRIEDADES DOS MATERIAIS E DA SUPERFÍCIE .....	36
2.5.2.2. PROPRIEDADES E PROCESSOS NA INTERFACE .....	37
2.5.2.3. PROCESSOS MOLECULARES NA INTERFACE.....	37
2.6. MODELOS ANIMAIS EXPERIMENTAIS .....	39
2.7. ESTUDO PILOTO .....	42
2.8. IMPLANTES.....	42



<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>44</b>
<b>3.1.OBJETIVO GERAL.....</b>	<b>45</b>
<b>3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>45</b>
<b>4. ARTIGOS.....</b>	<b>46</b>
<b>4.1.ARTIGO 1.....</b>	<b>47</b>
<b>4.2.ARTIGO 2.....</b>	<b>65</b>
<b>4.3.ARTIGO 3.....</b>	<b>81</b>
<b>5. DISCUSSÃO FINAL .....</b>	<b>106</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>111</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>113</b>

# **1. INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

**O papel da Odontologia em relação aos idosos é em um sentido mais amplo; desenvolver estratégias de promoção de saúde bucal a nível individual e coletivo que previnam o surgimento de doenças, bem como de ações de reabilitação oral que devolvam a capacidade funcional e estética de forma satisfatória aos idosos.**

O levantamento epidemiológico de abrangência nacional realizado no Brasil, em 1986 pelo Ministério da Saúde, mostrou que cerca de 2/3 da população adulta até 59 anos, necessitavam do uso de algum tipo de prótese dentária e 80% dos que perderam todos os dentes necessitavam prótese total<sup>1</sup>. Rosa et al.<sup>2</sup> realizaram um estudo no município de São Paulo em idosos com 60 anos ou mais e encontraram um nível muito precário de saúde bucal, sendo que o percentual de edentulismo foi de 65% em domicílios e 84% em idosos institucionalizados. Em um levantamento, do estado de saúde bucal de pacientes idosos internados em um hospital público da cidade de Porto Alegre, foi detectado que a maioria dos pacientes usavam prótese total superior e necessitavam prótese total inferior; demonstrando com isso a dificuldade de adaptação às dentaduras inferiores. Em uma análise sobre investigações científicas publicadas na literatura escandinava, inglesa e alemã sobre a adaptação no uso de dentaduras por idosos, foi encontrado que em torno de ¼ das pessoas tinham problemas em graus variados, com o uso de suas próteses<sup>3</sup>. Um número significativo de indivíduos em todas as faixas etárias encontram dificuldades em obter uma função oral eficiente e confortável com o uso de próteses removíveis. A relação entre uma adequada função mastigatória, uma digestão e nutrição apropriadas, têm sido objeto de muitos estudos e que onde a função oral está comprometida o mesmo acontece com o estado nutricional<sup>4</sup>.

Sheiham et al.<sup>5</sup> investigaram a relação entre condições de saúde oral e o Índice de Massa Corporal em uma pesquisa nacional de idosos ingleses e encontraram que os idosos com mais de 20 dentes presentes na boca, são mais prováveis de terem um Índice de Massa Corporal normal.

Uma das conseqüências da deficiência no aparelho mastigatório do indivíduo idoso é a mudança nos hábitos alimentares, passando a consumir uma dieta menos saudável e rica em açúcares, sal e farináceos. O uso mais acentuado de açúcar e sal também está associado à perda da capacidade gustativa do paciente idoso.

Uma dieta saudável é fundamental para um envelhecimento saudável, além de ser também, imprescindível para a preservação dos tecidos de suporte dos dentes; bem como no processo de integração osso-implante.

O processo universal de perda óssea é um processo natural que acompanha a idade com uma taxa de perda média de 0.5-1% ao ano a partir da meia idade. Existem, no mínimo, quatro nutrientes envolvidos neste processo: cálcio, sal, proteínas e vitamina D, principalmente em mulheres. Segundo Burckhardt<sup>6</sup>, uma adequada nutrição é essencial para alcançar e manter o máximo de massa óssea e para prevenir a perda acelerada de osso com a idade. O alto consumo de sal e de proteínas animais são considerados fatores de risco à perda óssea. O sal é constituído de cloreto e sódio, sendo que 1 grama de sal contém aproximadamente 0,4 gramas (400 mg) de Na. Cada 100 mmol (2300 mg) de Na retira 1 mmol (23 mg) de cálcio do corpo em adultos normais<sup>7,8</sup>. De acordo com Heaney<sup>9</sup>, uma dieta considerada adequada em termos de cálcio para pessoas acima de 65 anos e consumidoras de uma típica dieta ocidental, deveria ter uma quantidade maior ou igual a 1500 mg de Ca por dia e talvez até 2400 mg/dia.

Uma perda mineral acentuada pode levar a osteoporose, que é uma condição de fragilidade óssea resultado da deteriorização micro-estrutural e diminuição da massa óssea dependente de fatores genéticos, hormonais, ambientais e nutricionais. Por exemplo, um adulto que ingere menos que 500mg/dia de cálcio está predisposto a diminuir a massa óssea e desenvolver osteoporose<sup>10</sup>. A típica dieta ocidental que é rica em proteína, sal, alimentos refinados e processados combinados com um estilo de vida sedentária, pode contribuir no aumento da incidência de osteoporose em idosos<sup>11</sup>. Segundo Barger-Lux<sup>12</sup>, a ingestão de cálcio em idades remotas era de 3 a 5 vezes maior que a média de ingestão de cálcio por adultos nos EUA nos dias atuais, aumentando desta maneira os riscos a vários problemas de saúde. A melhor forma de prevenção da osteoporose, é o consumo de uma dieta rica em cálcio, com redução de

sal e proteína animal<sup>13</sup>. Vários países desenvolvidos têm divulgado diretrizes para o consumo adequado de diferentes nutrientes. Por exemplo, a Suécia e a Holanda indicavam um consumo de sal adequado na faixa de < 9 g/dia enquanto que a Organização Mundial de Saúde preconiza um consumo de sal em torno de 5 g/dia<sup>14</sup>.

Outro fator relacionado ao aumento do consumo de sal, diz respeito a diminuição da salivação. Galili<sup>15</sup> demonstrou que animais induzidos a terem xerostomia preferiram dietas mais salinas e ácidas que os do grupo controle. A população idosa é grande consumidora de medicamentos. Apesar de serem em torno de 15% da população americana, consomem em torno de 25% todos os medicamentos<sup>16</sup>. Grande número destes medicamentos têm como efeito colateral a xerostomia. Assim, como foi visto anteriormente, a diminuição da salivação poderia ocasionar um aumento no consumo de sal por estes idosos<sup>17</sup>.

Pacientes com osteoporose, geralmente são mulheres pós-menopausa ou idosas e apresentam problemas de nutrição, sendo que o alto consumo de sal tem sido considerado um fator de exacerbamento do quadro de osteoporose<sup>18</sup>. Segundo Hamada et al.<sup>19</sup>, os idosos desdentados formam o grupo que, freqüentemente, apresenta deficiências de ingestão nutricional de fibras, vitaminas e minerais.

Com relação ao estudo do processo de osseointegração, Chappard et al.<sup>20</sup> afirmam que somente um pequeno número de publicações têm se preocupado com a qualidade óssea ao redor dos implantes e que uma série de fatores conhecidos, e dentre eles a nutrição, poderiam afetar a sua qualidade em termos de diferentes graus de mineralização da estrutura óssea.

Desta maneira, frente a um grave quadro de necessidades odontológicas e de suas conseqüências nutricionais, descritos anteriormente, têm sido recomendado a utilização de implantes dentais como uma estratégia alternativa de reabilitação oral de pacientes geriátricos. Esta alternativa é considerada uma das grandes contribuições da Odontologia para a melhoria da qualidade de vida deste segmento populacional. O restabelecimento das funções mastigatórias e estéticas é fundamental para proporcionar aos idosos condições de saúde bucal apropriadas ao consumo de uma alimentação saudável, bem como na melhoria dos diferentes aspectos bio psicológicos e sociais da vida destes indivíduos.

A aplicabilidade clínica e a previsibilidade de sucesso biológico dos implantes osseointegrados têm sido estudados de forma exaustiva em pacientes saudáveis<sup>21</sup>. Sucesso a longo prazo tem sido demonstrado com o uso de implantes osseointegrados para a reabilitação de pacientes parcialmente ou totalmente desdentados<sup>22</sup>. No entanto, a literatura é controversa quanto a indicação do uso de implantes em pacientes com diminuição da qualidade óssea, mais especificamente a osteoporose<sup>98</sup>. No entanto, não foi encontrado na literatura, publicações referentes a influência dos nutrientes e dentre eles o NaCl no processo de integração óssea com o implante de titânio.

Desta forma este trabalho justifica-se na medida em que se propôs investigar a relação entre o consumo de uma dieta salínica e seus possíveis efeitos, durante o envelhecimento, sobre a qualidade óssea, perda mineral e o processo de osseointegração dos implantes de titânio comumente usados na Odontologia, uma vez que o sucesso clínico destes depende da formação e manutenção do tecido ósseo em contato com a superfície do implante. A temática abrange também aspectos fundamentais da promoção da saúde bucal e geral, de aspectos nutricionais e da prevenção de doenças sistêmicas, mais especificamente a osteoporose.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. ASPECTOS DA BIOLOGIA ÓSSEA

O osso é um tecido conjuntivo altamente especializado que funciona como um sistema de suporte interno em todos os vertebrados mais complexos. É composto de uma matriz orgânica e endurecida pelos depósitos de cálcio. O colágeno constitui aproximadamente 95 % da matriz orgânica. Os cristais de sal depositados nesta matriz orgânica sob o controle celular são o cálcio e o fosfato na forma de hidroxiapatita. Do ponto de vista morfológico existem duas formas de osso: o cortical (compacto) e o esponjoso. As diferenças entre o osso cortical e esponjoso são do tipo estrutural e funcional. O osso cortical está relacionado as funções mecânicas e de proteção enquanto que o osso esponjoso é responsável pelas funções metabólicas<sup>23</sup>.

Segundo Einhorn<sup>24</sup>, o osso é um tecido conjuntivo vivo e dinâmico, o qual está envolvido em duas funções básicas: prover a integridade mecânica para a locomoção e proteção e no envolvimento em rotas metabólicas que estão associadas a homeostase mineral. Uma vez que o crescimento e o modelamento ósseo está completo, a estrutura interna dos ossos pode ainda ser modificada através do processo de remodelamento. O remodelamento é a remoção localizada do osso velho e reposição pelo osso recém formado. É provável que a principal razão para que ocorra este processo seja a de capacitar o osso para responder e se adaptar ao stress mecânico. O remodelamento também permite ao osso reparar microdanificações, mantendo assim, sua dureza e participar da manutenção do metabolismo mineral sérico<sup>25</sup>. Finalmente, de acordo com Ott<sup>25</sup>, alterações no remodelamento são responsáveis pela maioria das alterações metabólicas do osso e as possíveis intervenções farmacológicas se dão a nível do processo de remodelamento.

O osso é composto basicamente de quatro diferentes tipos de células. São os osteoblastos, osteoclastos, células de revestimento ósseo (indiferenciadas) e osteócitos. Os osteoblastos são células totalmente diferenciadas e responsáveis pela produção da matriz óssea. Eles são também os responsáveis pela regulação da mineralização da matriz óssea. As evidências têm demonstrado que a formação óssea



durante o desenvolvimento e o remodelamento necessita do controle da proliferação e diferenciação dos osteoblastos. A regulação destes processos biológicos fundamentais envolve a expressão seqüencial do crescimento celular e genes tecido-específico em resposta a uma série integrada de sinais regulatórios que, por sua vez são mediados por fatores fisiológicos que incluem entre outros os fatores de crescimento, fatores morfogenéticos, hormônios polipeptídeos e hormônios esteróides<sup>26</sup>.

O osteócito é um osteoblasto maduro dentro da matriz óssea sendo responsável pela sua manutenção e é a célula mais abundante do osso. O papel preciso dos osteócitos ainda é incerto. Existe a possibilidade destas células estarem envolvidas na regulação biomecânica da estrutura e massa óssea<sup>27</sup>. As células de revestimento ósseo são células alongadas e inativas que se localizam na superfície e que não participam da formação e nem da reabsorção óssea. Elas poderiam ser as precursoras dos osteoblastos.

Os osteoclastos são células gigantes multinucleadas e grandes que possuem a atividade de reabsorver os tecidos mineralizados como o osso, dentina e cartilagens calcificadas. A reabsorção dos tecidos mineralizados é obrigatória para a maturação normal do esqueleto, incluindo o crescimento e o remodelamento ósseo bem como a erupção dentária. No entanto, tem sido discutido que a necessidade da reabsorção óssea é oriunda da importância de se manter a homeostase do cálcio e da hematopoiese e que estas células de reabsorção teriam sido originalmente desenvolvidas para o apoio destas funções vitais<sup>28</sup>. A origem e o processo de diferenciação dos osteoclastos têm sido debatido ao longo dos anos. De acordo com Suda et al.<sup>29</sup>, atualmente se acredita que os progenitores dos osteoclastos são de origem hematopoiética, talvez da linhagem de macrófagos e monócitos, sendo estes recrutados de tecidos hematopoiéticos como a medula óssea via o sangue circulante. Mais recentemente, tem sido investigado o papel dos hormônios osteotrópicos e as citocinas no processo osteoclástico de reabsorção óssea.

A fosfatase alcalina tem sido usada como um marcador do desenvolvimento osteogênico. No entanto o papel desta enzima na mineralização óssea tem sido objeto de muitas pesquisas e segundo Henthorn<sup>30</sup>, de poucas respostas.

As propriedades mecânicas do osso, como em qualquer estrutura, refletem as propriedades inerentes do material que o constitui e da forma como está organizado e interagindo. Desde as observações feitas por Galileo, tem sido assumido que a arquitetura óssea é influenciada pelo stress mecânico associado à sua função normal<sup>24</sup>.

### **2.1.1. O OSSO E OS HORMÔNIOS**

O hormônio da paratireóide (PTH) está intimamente envolvido na homeostase da concentração sérica normal de cálcio e fosfato, os quais por sua vez regulam a síntese e secreção do PTH. O PTH age diretamente no esqueleto promovendo a liberação do cálcio do osso e no rim estimulando a reabsorção deste cálcio. O hormônio da paratireóide aumenta a síntese renal do calcitriol (1,25-Dihidroxitamina D). Este por sua vez, aumenta a concentração de Cálcio no sangue e o que acaba inibindo a secreção do PTH<sup>31</sup>. Uma característica marcante da glândula paratireóide é a sua sensibilidade a pequenas mudanças nos níveis séricos do cálcio, o que acarreta em grandes mudanças na secreção do PTH<sup>32</sup>.

O hormônio da paratireóide também ajuda na regulação do metabolismo do fosfato. Um aumento no fosfato leva a uma redução na concentração de Ca circulante, o que faz aumentar o PTH. Assim este hormônio leva a uma diminuição da concentração do fósforo sérico<sup>31</sup>.

Hiperparatireoidismo secundário é uma complicação de uma doença renal crônica ou de deficiência de dietas em Vitamina D e Ca. Modelos experimentais usando ratos têm demonstrado que falhas renais e mudanças prolongadas nos níveis de Ca e Vit D sangüíneas, podem afetar o número e a atividade das células da paratireóide aumentando a secreção de PTH.

A vitamina D é o principal fator para o desenvolvimento e a manutenção do osso, bem como para manter a homeostase normal do cálcio e fósforo. Para que a vitamina D atue sobre o metabolismo mineral é preciso que ela seja metabolizada na sua forma ativa. A vitamina D obtida pela dieta ou sintetizada na pele é transportada pelo sangue

até o fígado aonde é hidroxilada. Após segue para o rim onde é novamente metabolizada resultando na forma hormonal ativa da vitamina D<sup>33</sup>.

Calcitonina é outro hormônio que tem um importante papel na homeostase do esqueleto, atuando como um modulador chave no processo de reabsorção óssea.

Outros hormônios importantes envolvidos no metabolismo ósseo são o Estrogênio e a Testosterona. Os hormônios esteróides sexuais, em especial o estrogênio e a testosterona têm a sua função principal no dimorfismo sexual do esqueleto, na homeostase mineral durante a reprodução e no balanço ósseo de adultos<sup>34</sup>.

A diabetes e a insulina também produzem efeitos sobre o metabolismo ósseo. A insulina afeta o processo biológico do crescimento ósseo endocondral e a própria formação óssea. Em situações de Diabetes Mellitus insulino-dependente e hiperinsulinemia, a fisiologia óssea normal é significativamente alterada<sup>35</sup>. Estudos sobre diabetes experimental em ratos, resultaram em alterações no crescimento dos rabos, encurtamento de ossos longos e mandíbulas menores do que nos controles<sup>35,36</sup>.

### **2.1.2. OSTEOPOROSE: DOENÇA ASSOCIADA AO METABOLISMO ÓSSEO**

A osteoporose é uma condição de fragilidade óssea resultado da deteriorização micro-estrutural e diminuição da massa óssea dependente de fatores genéticos, hormonais, ambientais e nutricionais. Por exemplo, um adulto que ingere menos que 500mg/dia de cálcio está predisposto a diminuir a massa óssea e desenvolver osteoporose<sup>10</sup>. Esta redução na massa óssea, aumenta a susceptibilidade a fraturas.

A perda de massa óssea ocorre devido a um desequilíbrio na reabsorção e na formação óssea, processo este que, acontece de forma contínua para que o esqueleto possa desempenhar suas funções. Assim, o equilíbrio entre reabsorção e formação óssea pode ser influenciado por muitos fatores, os quais poderiam causar ou contribuir para a osteoporose. Como já foi descrito anteriormente, o processo de reabsorção óssea libera cálcio, fosfato e outros íons do osso para a homeostase e também inicia o

remodelamento estrutural necessário para adaptar a arquitetura do esqueleto às cargas mecânicas<sup>25,37</sup>.

A quantidade óssea em todos indivíduos aumenta durante o crescimento, atingindo seu pico aos 20 anos e começa a declinar ao final dos trinta. Dentre os fatores que determinam o pico de massa óssea estão os genéticos, cálcio, dieta, e prática de exercícios. A maioria das condições que levam a osteoporose como deficiência de estrogênio, hiperparatireoidismo e hipertireoidismo estão associadas ao aumento da reabsorção pelos osteoclastos. De acordo com os estudos de Eriksen<sup>38</sup>, é necessário 3-4 meses para os osteoblastos formarem osso para repor a reabsorção feita pelos osteoclastos em apenas 2-3 semanas. Assim, uma grande reabsorção poderia levar a uma grande perda de massa óssea.

Atualmente, a quantidade de massa óssea pode ser estimada através da utilização da densitometria óssea, sendo este considerado o melhor preditor de fraturas por osteoporose.

Um efetivo tratamento de osteoporose envolve uma combinação de farmacoterapia para reverter o balanço negativo do remodelamento com terapia física com objetivo de aumentar a função e aumento de carga mecânica sobre o esqueleto. Uma ingestão adequada de cálcio poderá manter a massa óssea mas sozinha não será suficiente para ganhar massa óssea<sup>9</sup>.

A maioria das terapias disponíveis no presente, incluindo o uso de estrogênio, bifosfonatos e a calcitonina, atuam na inibição da reabsorção óssea osteoclástica. Estes agentes anti-reabsorção atuam primariamente para prevenir futuras perdas ósseas. Uma propriedade adicional é a de aumentar a densidade óssea. No entanto, este processo é lento e a densidade mineral atinge um platô após 1 ano de terapia. Em contraste aos agentes anti-reabsorção, o uso do hormônio da paratireóide (PTH) estimula primariamente a formação óssea, oferecendo a possibilidade do retorno da massa óssea em níveis perto do normal em pacientes com osteoporose<sup>39</sup>.

### 2.1.3. METABOLISMO DO CÁLCIO E SUA FUNÇÃO NA FORMAÇÃO ÓSSEA

O osso é composto de uma rígida matriz orgânica cuja resistência é muito aumentada pelos depósitos de cálcio. Os sais cristalinos depositados na matriz orgânica do osso são compostos sobretudo de cálcio e fosfato, formando os cristais de hidroxiapatita.

O cálcio é o quinto elemento mais abundante na biosfera, depois do ferro, sílica, oxigênio e alumínio. O corpo humano adulto contém em média 1 kg de cálcio sendo que mais de 99% estão depositados nos ossos e dentes. A principal fonte de cálcio na dieta, é o leite e produtos derivados que também são a principal fonte de fosfato. O cálcio é pouco absorvido pelo trato intestinal devido à relativa insolubilidade de muitos de seus compostos. Os mamíferos tipicamente têm uma baixa eficiência de absorção nos intestinos, perdas pela derme de forma irregular e uma pobre conservação renal. Somente em torno de 100 mg de cálcio por dia, ou seja, em torno de 10% do que foi ingerido é efetivamente absorvido pelo organismo. A excreção do cálcio na urina segue muito dos mesmos princípios que regem a excreção de sódio<sup>9,40</sup>.

A melhor forma de se obter uma ingestão de cálcio em níveis considerados ótimos é através dos alimentos. Entretanto, o homem moderno tem uma menor ingestão de alimentos ricos em cálcio se comparado com seus antecessores tendo como conseqüência dificuldades em obter uma adequada ingestão de cálcio. Estimativas do limiar de ingestão de cálcio podem ser feitas em diferentes etapas da vida, baseados em dados do equilíbrio de cálcio disponível.

As necessidades de cálcio podem ser definidas como a ingestão necessária para apoiar a aquisição geneticamente programada de massa óssea durante o crescimento e manter o osso adquirido durante a maturidade e nos anos de declínio da vida. A dieta de ingestão de cálcio recomendada atualmente pela RDA é de 800 mg/dia para crianças até 11 anos de idade, 1200 mg/dia de 11 até 24 anos e novamente 800 mg/dia após os 24 anos e até o final da vida<sup>41</sup>. Em 1994 a Conferência de Consenso em Ingestão Ótima de Cálcio (NIH Consensus) recomendou um aumento na ingestão de cálcio acima das recomendações anteriores da RDA tanto para adolescentes como para idosos<sup>42</sup>. Elas podem variar de 1.2-1.5 gr/dia para crianças até 1.5 gr/dia para

mulheres pós menopausa e idosos acima de 65 anos<sup>42</sup>. Em idosos a absorção do cálcio oriundo da alimentação é reduzida e a conservação do que foi absorvido também é deficiente, por isso é recomendado uma suplementação maior nessa faixa etária. O nutriente cálcio é mais importante durante o crescimento e desenvolvimento, mas é também fundamental na manutenção de massa óssea durante a velhice<sup>43</sup>. Estima-se que cerca de 95% do conteúdo mineral do corpo feminino é acumulado até os 17 anos e as principais fontes de cálcio são o feijão branco, sementes de gergelim e principalmente o leite. Outros possíveis efeitos benéficos do Ca estão relacionados ao combate de problemas cardíacos e câncer de colo de útero.

Vários estudos clínicos randomizados em humanos têm estabelecido que em se elevando a ingestão de cálcio ocorre uma estimulação na formação da massa óssea durante o crescimento, diminuição da perda óssea em mulheres na menopausa e redução nas taxas de fraturas na espinha, costelas e outras extremidades<sup>44</sup>. Em um estudo com cerca de 1800 mulheres francesas com média de idade de 84 anos, Chapuy et al.<sup>44</sup> verificaram que elevando a ingestão de Ca de ~500 mg/dia para ~1700 mg/dia, as taxas de fratura da costela e outras extremidades reduziram em torno de 20-40% dentro de 18 meses após iniciada a suplementação. O efeito da deficiência de cálcio parece ser mais proeminente em idosos ao mesmo tempo que respondem melhor a suplementação de cálcio do que indivíduos jovens. O risco de fraturas aumenta com a redução da massa óssea em todas as idades, mas o risco aumenta também com a idade porque o risco de perda óssea aumenta à medida que a idade avança<sup>9</sup>.

### **2.1.3.1. FATORES NUTRICIONAIS E INGESTÃO DE CÁLCIO**

É de conhecimento geral que nutrientes interagem uns com os outros e resultam em alterações em termos de necessidades destes nutrientes. Em relação ao cálcio, muito desta interação é expressa em termos de sua excreção o qual é extremamente influenciado pela alta ingestão de sódio e proteína. O efeito do sódio é devido ao fato de que o sódio e o cálcio dividem um mecanismo de transporte comum nos túbulos proximais e como consequência um aumento na filtração de qualquer dos dois íons

levará a um aumento na excreção do outro. A magnitude do efeito do sódio na economia do cálcio é da ordem de um aumento de 0.5-1.5 mM de cálcio na urina para cada 100 mM de ingestão de sódio<sup>7,9,45</sup>. Este efeito não é apenas consequência de alta ingestão de sódio ou proteínas. Ele pode ser observado mesmo frente a baixa ingestão destes nutrientes. Por exemplo, na dieta característica típica de mulheres norte americanas e europeias, o sódio e a proteína são responsáveis por 100 mg/dia de perda obrigatória de cálcio através dos rins. Desta forma e associada a baixa capacidade de absorção do cálcio pelo organismo, estes dois nutrientes podem ser responsabilizados por uma necessidade de cálcio diária de 1000 mg/dia. Assim sucessivamente, quanto maior a ingestão de sódio e proteínas maior será a necessidade de suplementação de cálcio diária<sup>9</sup>.

Chan e Swaminathan<sup>46</sup> demonstraram em ratos que o metabolismo de cálcio e a concentração de cálcio no osso sofreram alterações quando submetidos a diferentes níveis de ingestão de sal. Eles concluíram que o alto consumo de sal causa um aumento na perda de cálcio e redução do conteúdo de cálcio no osso. Efeito similar no metabolismo do cálcio foi encontrado com uma dieta rica em proteínas ocasionando um aumento na excreção de cálcio e hidroxiprolina<sup>47</sup>.

Esta extraordinária sensibilidade do cálcio a ingestão de outros nutrientes é reflexo de uma falta de desenvolvimento evolucionário de mecanismos mais eficientes de absorção e retenção do cálcio<sup>9</sup>.

#### **2.1.4. EFEITOS DA INGESTÃO DE NaCl NA COMPOSIÇÃO ÓSSEA E NO EQUÍLIBRIO DO CÁLCIO.**

Os efeitos da ingestão de sal sobre a pressão sangüínea são amplamente conhecidos. Diversos trabalhos com evidências epidemiológicas, estudos de intervenção e experimentos em animais têm sido publicados na literatura, demonstrando o importante papel do consumo de sal na determinação da pressão sangüínea. Outros efeitos deletérios importantes são: contribuição para a hipertrofia ventricular esquerda, deterioração na função renal e associação com asma, câncer do estômago e nasofarínge<sup>48</sup>.

O aumento da ingestão de sal produz mudanças na composição química da urina com um aumento na excreção de cálcio e aumento na excreção de hidroxiprolina indicando um aumento na reabsorção óssea e um possível agravamento da osteoporose<sup>49</sup>. A excreção urinária da hidroxiprolina é reconhecida como um marcador da reabsorção óssea devido a sua presença no colágeno e este por sua vez se encontra em grande quantidade no osso<sup>50</sup>.

A ingestão de sal na maioria dos países ocidentais é considerada alta (aproximadamente 10 g/dia), acarretando com isso o desenvolvimento de mecanismos compensatórios por parte do organismo. Estes mecanismos são os responsáveis pelo aumento na pressão sangüínea e aumento do volume de sangue, sendo este o responsável direto pelo aumento da excreção do cálcio na urina. Uma redução moderada de ingestão de sal de 10 para 4 g/dia poderia abaixar a pressão sangüínea e tenderia a corrigir o desequilíbrio no metabolismo do cálcio<sup>51</sup>.

Vários trabalhos têm associado o consumo de uma dieta hipersalínica com o aumento da excreção de cálcio e diminuição da densidade óssea<sup>52</sup>. Nordin et al.<sup>53</sup> encontraram uma correlação significativa entre cálcio e sódio na urina em jejum tanto em mulheres na pré como na pós menopausa. Esta correlação entre sódio e cálcio é geralmente conduzida pelo sódio ou seja a ingestão de sódio influencia a excreção do cálcio e raramente vice-versa. Outros trabalhos confirmam correlação significativa entre excreção de sódio e de cálcio na urina como o estudo de cooperação internacional realizado pela OMS de comparação entre alimentação e doenças cardiovasculares<sup>46,54</sup>.



Goulding e Campbell<sup>55</sup> demonstraram em animais os efeitos de uma dieta hipersalínica no aumento da excreção de cálcio e fosfato na urina, afetando a composição óssea e o equilíbrio de cálcio e fosfato. Entretanto as perdas de cálcio na urina não foram compensadas por uma maior absorção intestinal de cálcio.

Vários autores concordam que a alta ingestão de NaCl ocasiona um aumento na perda de cálcio através da urina, diminui a composição mineral do osso e afeta o equilíbrio de cálcio no organismo<sup>6,18,56,57,58</sup>.

Pesquisas tem sido feitas para relacionar a densidade mineral do osso e reabsorção óssea como consequência da ingestão de sal. Lalande et al.<sup>59</sup> investigaram a densidade óssea do fêmur, tíbia e vértebra em ratos. Os animais alimentados com dieta hipersalínica apresentaram em média, 5,5% de diminuição da densidade óssea nos diferentes locais. Resultados semelhantes em termos de redução do conteúdo de cálcio no osso foram encontrados em outros trabalhos<sup>46,60</sup>. Em um estudo epidemiológico em mulheres japonesas foi encontrado uma menor densidade mineral óssea naquelas que tinham uma dieta com baixa ingestão de cálcio(< 600mg/dia) e/ou alta ingestão de cálcio associado com dieta salínica<sup>52,54</sup>.

Iwasi et al.<sup>61</sup> encontraram que em ratos com alta ingestão de sal, ocorreu uma diminuição significativa da densidade mineral na tíbia e também uma redução no osso mandibular.

A ingestão de NaCl tem efeitos também em termos de reabsorção óssea, que pode ser estimada através da excreção da hidroxiprolina na urina<sup>62</sup>. O aumento no consumo de sal produz um aumento na excreção urinária da hidroxiprolina indicando um aumento do processo de reabsorção óssea<sup>49,60,63</sup>.

Atualmente, alguns autores têm questionado o papel do consumo de sal como um fator de risco para a osteoporose. Cohen e Roe<sup>64</sup> fazendo uma revisão da literatura concluem que a partir das evidências disponíveis, sobre o aumento da ingestão de sódio, este não seria um importante fator de risco à osteoporose e que uma redução na ingestão de sal poderia não ser benéfica, enquanto uma medida de prevenção à osteoporose.

## 2.2. NUTRIÇÃO E QUALIDADE ÓSSEA

Conforme discutido anteriormente, existem vários fatores que afetam o metabolismo ósseo. Dentre estes fatores, os aspectos nutricionais ocupam lugar de extrema relevância, uma vez que eles são influenciados por aspectos bio-psico-sociais individuais e coletivos. A população idosa apresenta um alto risco de má nutrição devido as mudanças orgânicas e metabólicas que ocorrem no processo de envelhecimento, especialmente nos idosos hospitalizados<sup>65</sup>.

A má nutrição pode contribuir para a ocorrência de fraturas por osteoporose. Rizzoli<sup>66</sup> em seu artigo enfatiza a importância de uma adequada ingestão de nutrientes na prevenção e no tratamento de fraturas por osteoporose, sendo que uma dieta rica em proteínas, adequada ingestão de cálcio e vitamina D, melhora os resultados da cicatrização pós fratura.

A epidemiologia das alterações ósseas devido a problemas nutricionais, especialmente em indivíduos com nutrição parenteral é ainda incerto. Segundo Klein<sup>67</sup>, a osteopenia é a doença metabólica óssea comumente presente em crianças com alimentação parenteral.

O estado nutricional comprometido relaciona-se diretamente com as condições de saúde geral também comprometidas. A ingestão em quantidades adequadas de energia, proteína, vitaminas, entre elas a D, e minerais, tem papel importante na prevenção de doenças do tecido ósseo, da mucosa bucal e na resposta imunológica<sup>68</sup>.

Toshihiro et al.<sup>69</sup>, ao verificar qual é a influência da idade, nutrição, dieta e perda do suporte da oclusão sobre as mudanças de performance e de resistência relacionadas a densidade mineral óssea e neurônios colinérgicos estudados em ratos, encontrou que uma dieta macia, desnutrição e diminuição da função mastigatória causada por perda do suporte de oclusão pode acelerar mudanças em relação a osteoporose dos ossos mandibular e femoral, diminuição da atividade física e diminuição sensorial.

### 2.3. SITUAÇÃO DE SAÚDE BUCAL E NUTRIÇÃO EM IDOSOS

Existem muitas causas que podem interferir no estado nutricional adequado para o idoso, tais como a pobreza, falta de conhecimentos adequados em relação a alimentação, dificuldades de locomoção, depressão, solidão, deficiência cognitiva, má absorção e outros decorrentes do processo biológico do envelhecimento<sup>70</sup>, e ainda os causados pela deficiência funcional do sistema estomatognático<sup>65</sup>.

Uma das funções mais importantes da boca é a de preparar o bolo alimentar para ser deglutido. É por meio da mastigação que se dá a degradação mecânica, trituração e moagem dos alimentos, sendo que esta função corresponde à fase inicial de todo o processo digestivo e da nutrição.

Durante o processo de envelhecimento, o organismo humano sofre um decréscimo da capacidade funcional dos diferentes sistemas que o compõem, incluindo as deficiências da cavidade oral e da capacidade mastigatória, que se somam aos diversos fatores que interferem na eficiência de uma condição nutricional adequada. Com o envelhecimento, as estruturas que compõem o sistema mastigatório sofrem alterações que associadas a outros fatores podem trazer como resultado complicações importantes na função mastigatória. As alterações fisiológicas da cavidade oral mais importantes se referem a mudanças no periodonto<sup>71</sup>, perda de substância do esmalte dos dentes<sup>72</sup>, mucosa bucal e diminuição da quantidade de saliva pelo uso de fármacos<sup>17</sup>.

Desta maneira, uma deteriorização nas condições de saúde bucal em indivíduos idosos pode contribuir de forma significativa na mudança e na seleção de hábitos alimentares por estes indivíduos, passando a consumir alimentos mais fáceis para mastigar. Geralmente estes alimentos são inadequados em termos nutricionais.

### **2.3.1. RELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO MASTIGATÓRIA E DEFICIÊNCIA DE NUTRIENTES.**

O objetivo de uma função mastigatória satisfatória é o de possibilitar a seleção de uma ampla variedade de alimentos necessários para uma dieta nutricionalmente balanceada. No entanto, segundo Chauncey et al.<sup>73</sup>, indivíduos com deficiências na sua capacidade de mastigação estão predispostos a uma mudança deletéria com relação às escolhas do tipo de comidas e alimentos. As pessoas idosas com perdas importantes de dentes, associados a outros fatores fisiológicos do envelhecimento consomem comidas pastosas e fáceis de mastigar as quais possuem baixo valor nutritivo e que ao longo do tempo podem comprometer seu estado nutricional colocando sua saúde em risco.

Vários estudos têm sido realizados com a finalidade de relacionar deficiência de nutrientes e condição de mastigação. Em um estudo com base populacional, Österberg e Steen<sup>74</sup> encontraram que o consumo insuficiente de alguns nutrientes está relacionado significativamente ao grau de deficiência dental. Neste estudo, os fatores sócio-econômicos influenciaram negativamente mais as mulheres do que os homens. Em outra investigação realizada em pacientes idosos hospitalizados, Dormenval et al.<sup>75</sup> encontraram uma correlação positiva entre as taxas de fluxo salivar, dificuldades mastigatórias associadas a saúde bucal debilitada e risco de desnutrição.

A saúde bucal deficiente, que resulta no agravamento da dificuldade em ingerir alimentos duros, propicia o consumo de alimentos pastosos que apresentam como conseqüência a diminuição no prazer de comer e relaciona-se com a subnutrição em idosos institucionalizados, como demonstraram Lamy et al.<sup>76</sup>. Em um estudo sobre o efeito do estado dental na habilidade mastigatória de idosos moradores em casas geriátricas, foi achado que grande parte destes tinham uma habilidade de mastigação insuficiente, o que obrigava a que comessem comidas macias<sup>77</sup>. Além do uso de dentaduras completas, outros fatores que podem ter um efeito negativo, tanto direto como indireto, sobre a habilidade de mastigação são: perda de apetite e xerostomia<sup>78</sup>.

Krall e colaboradores<sup>79</sup>, investigando a relação entre ingestão de nutrientes e número de dentes, detectaram em indivíduos de meia idade e idosos, um consumo

insuficiente de fibras, zinco, magnésio, e cálcio em relação à quantidade diária recomendada (RDA). Já indivíduos com próteses totais e outros graus de danos dentários têm ingestão menor que o recomendado de vit. B6 e E. Os danos dentários também foram associados à menor ingestão de várias vitaminas, minerais, proteínas, fibras e calorias causada por baixa ingestão de frutas, vegetais, nozes e carnes, aceitos e identificados como de reconhecida dificuldade para mastigar. Outro aspecto importante diz respeito as significativas alterações de percepção e de paladar que acompanham a perda de dentes e declínio da função mastigatória. Estas alterações influenciam nas preferências de escolha em relação ao paladar e a textura dos alimentos<sup>73</sup>.

Em pacientes desdentados, a qualidade das dentaduras completas é significativa para a habilidade de mastigação. Sendo que esta habilidade é melhorada significativamente quando a dentadura completa está apoiada em dois ou mais implantes<sup>80</sup>. No entanto, Hamada e colaboradores<sup>19</sup> realizaram uma investigação com o objetivo de comparar as dietas do pré tratamento e pós tratamento de pacientes diabéticos edêntulos que receberam dentaduras novas convencionais e sobredentaduras implanto-suportadas. Estes autores chegaram a conclusão que o tipo de dieta não foi alterado em termos de micro e macro nutrientes mesmo após o tratamento.

Wailer et al.<sup>81</sup> analisando o impacto do uso de dentaduras e de uma dentição natural comprometida sobre a eficiência mastigatória e o tipo de comida escolhida, concluíram que os padrões de seleção alimentar podem ser integralmente dependentes do estado da dentição.

Com respeito à habilidade de mastigação, a maior parte das pesquisas mostra uma relação quase linear entre: avanço da idade, perda de dentes e diminuição da habilidade de mastigação<sup>82</sup>. Porém, quando realizada uma análise de regressão múltipla, foi observado que o número de dentes era a variável independente que melhor explicou a variação da habilidade de mastigação. Assim, a habilidade de mastigação reduzida entre adultos mais velhos foi associada à presença de dentaduras completas ou parciais, considerando que nenhum paciente com mais de 20 dentes naturais teve problemas de mastigação<sup>78</sup>.

Outros estudos relacionando o número de dentes com a capacidade mastigatória e com o estado nutricional também constataram que a perda de dentes resulta na redução da capacidade de mastigação, interfere na escolha do tipo de alimentos e na adequação da dieta<sup>83,84,85</sup>. A importância do número de dentes presentes, também foi enfatizado por Yoshiura<sup>86</sup> que analisando dados em 49501 homens, encontrou nos participantes edentados um fraco consumo de vegetais, fibras e caroteno, maior quantidade de colesterol, gorduras saturadas, e calorias que os participantes com 25 ou mais dentes.

Alguns estudos têm se preocupado em relacionar a capacidade mastigatória e a qualidade de vida de idosos. Miura<sup>87</sup> ao estudar 79 idosos japoneses encontrou resultados que sugerem que a capacidade mastigatória está relacionada com os níveis de atividade na vida diária em idosos. A saúde oral não é apenas uma condição física, mas também social. Ela é um elemento vital para a saúde em geral do idoso, diz o autor.

A função mastigatória, ao estar relacionada diretamente com as estruturas da cavidade bucal, vai estar modificada quando exista alguma alteração neste equilíbrio entre as estruturas bucais. Como consequência, pode ocorrer uma modificação nos hábitos alimentares dos idosos, que por sua vez provocaria problemas nutricionais, perda de apetite e diminuição na ingestão de líquido (principalmente água).

Finalmente, a manutenção e o restabelecimento da saúde bucal para se obter uma função mastigatória razoável deve ser considerada nas pessoas idosas, pois o estado nutricional do idoso está intrinsecamente relacionado à sua condição de saúde bucal.

## 2.4. PAPEL DA IMPLANTODONTIA NA REABILITAÇÃO ORAL DE IDOSOS

Estudos sobre a condição bucal da população têm demonstrado uma relação direta entre proporção de indivíduos edêntulos e idade e uma relação inversa entre número de dentes presentes e idade<sup>88</sup>. O aumento do número relativo e absoluto de idosos contribuirá ainda mais para o aumento da demanda por atenção odontológica para as faixas etárias mais avançadas. Atualmente o Brasil possui cerca de 14,1 milhões de pessoas idosas, representando 8% da população. Em 2050, serão mais de 58 milhões, correspondendo a 24% da população brasileira<sup>89</sup>. Levar os pacientes a uma condição de saúde bucal que possa ser planejada com antecedência, sempre foi o objetivo da Odontologia. Contudo, a reabilitação com próteses convencionais nem sempre será capaz de devolver de forma satisfatória a função mastigatória, fonação, estética e conforto ao paciente<sup>90</sup>. Zarb e Schmitt<sup>91</sup> reforçam esta idéia de que o grupo populacional de idosos pouco podem se beneficiar dos métodos tradicionais de reabilitação oral, porque estes pacientes já são edêntulos e usam dentaduras completas com diferentes graus de sucesso. Segundo eles, com o aumento da expectativa de vida destes indivíduos edêntulos, o risco de insatisfação e as implicações funcionais com o uso de dentaduras podem ser somente prolongados. Um número significativo de pacientes em todas as idades relatam dificuldades em obter uma função mastigatória eficiente e confortável com o uso de próteses removíveis. A descoberta dos princípios de osseointegração por Brånemark e colaboradores na década de 50, permitiu a criação de uma nova técnica reabilitadora, a colocação de implantes intra-ósseos capazes de se integrarem a matriz óssea e suportarem reabilitações protéticas<sup>92,93</sup>.

O uso de implantes dentários para o suporte de próteses oferece muitas vantagens comparado à reabilitação com próteses removíveis convencionais, tais como a manutenção do osso alveolar em altura e espessura, maior estabilidade e retenção da peça protética, contatos oclusais mais estáveis e maior confiança para falar e mastigar<sup>90</sup>.

### 2.4.1. INDICAÇÃO DA OSSEOINTEGRAÇÃO EM PACIENTES IDOSOS

O estudo clínico longitudinal com uso de implantes chamado “Estudo de Toronto”, iniciado em 1978, tem acompanhado um número grande de pacientes geriátricos. Esses pacientes foram selecionados com exatamente os mesmos critérios do que para pacientes jovens. O único requisito era possuir uma condição de saúde compatível com o procedimento de cirurgia oral menor. Muitos destes idosos apresentavam uma ou mais alterações de ordem sistêmica, porém controladas. As taxas de insucesso de implantes em idosos encontradas no estudo são similares às encontradas em outras faixas etárias<sup>91</sup>.

Pouco ainda tem sido discutido em relação à manutenção da osseointegração à medida que o paciente envelhece. As taxas de sucesso a longo prazo dos pacientes geriátricos no momento da cirurgia comparados aos que se tornaram idosos foram similares, conforme demonstra o Estudo de Toronto<sup>91</sup>. A perda tardia de implantes, isto é, após a colocação de carga sobre a prótese para todos os idosos tratados também foi equivalente as perdas encontradas em grupos de diferentes idades e aos pacientes que envelheceram com os implantes já instalados previamente. Estudos têm demonstrado taxas de sucesso semelhantes entre grupos de adultos jovens e idosos. Os implantes não são perdidos à medida que a pessoa envelhece e estes podem suportar uma gama variada de tipos de próteses independentemente da idade do paciente<sup>94</sup>.

Em relação a osteoporose, Dao et al.<sup>94</sup> concluem que a osteoporose não é uma contra-indicação para a osseointegração. Apesar de a osteoporose resultar em um decréscimo da massa óssea, especialmente em ossos longos, estes ossos podem reparar e cicatrizar.

Do ponto de vista fisiológico, a idade não é um fator limitador para a indicação de implantes<sup>93</sup>. A literatura sugere que todo idoso apto a ser submetido a uma cirurgia bucal de pequeno porte pode receber implantes dentários. Apesar da maioria dos idosos possuírem uma condição ou doença crônica, a terapia com implantes não é contra-indicada quando tais condições estão controladas. Entretanto, há maior necessidade da avaliação no que tange a capacidade funcional, uma vez que a



diminuição da função cognitiva e motora, condição mais prevalente nos idosos, pode dificultar a execução de uma adequada higiene bucal<sup>95</sup>.

#### **2.4.2. QUALIDADE ÓSSEA E A OSSEOINTEGRAÇÃO**

A qualidade óssea é considerada um dos fatores fundamentais no planejamento de uma terapia com uso de implantes. No entanto, é preciso fazer uma distinção entre a definição de qualidade óssea enquanto uma condição clínica prévia a colocação de implantes que é diagnosticada através da análise clínica, radiográfica e trans-cirúrgica, com a definição de qualidade óssea (microscópica) resultante de uma resposta tecidual ao trauma cirúrgico e à superfície do implante.

Inicialmente serão apresentadas algumas considerações sobre as questões relativas a qualidade do osso (avaliação clínica) previamente a colocação de implantes. Dentre as questões mais relevantes encontradas na literatura, estão os fatores que podem influenciar esta condição óssea, suas implicações em termos de prognóstico e processos patológicos do tecido ósseo.

A qualidade óssea associada à forma da condição anatômica remanescente pode fornecer informações da previsibilidade do prognóstico em relação ao sucesso dos implantes<sup>96</sup>. Lekholm e Zarb<sup>97</sup> desenvolveram uma classificação dos maxilares em relação à qualidade óssea dividida em 4 grupos. Basicamente esta classificação leva em consideração as variações na densidade óssea. As informações básicas para se obter a classificação da qualidade óssea de um paciente são obtidas através de exames radiográficos. Entretanto, Lekholm e Zarb<sup>97</sup> reconhecem que nem sempre é possível definir as características da qualidade óssea apenas pelos exames radiográficos e que somente durante o procedimento da perfuração óssea do local do implante se poderia determinar a verdadeira qualidade óssea<sup>97</sup>. Outros autores partilham esta idéia de que o exame radiográfico pode oferecer uma estimativa grosseira da qualidade óssea e que uma avaliação precisa ainda não é possível devido ao mascaramento das áreas trabeculares pelas estruturas ósseas compactas, bem como devido a grande variabilidade entre os equipamentos radiográficos. Concordam

ainda, que na maioria das vezes a qualidade do osso só poderá ser determinada com alguma certeza durante o procedimento cirúrgico<sup>98</sup>.

Uma outra classificação de qualidade óssea foi sugerida por Misch<sup>99</sup> levando em consideração não apenas a qualidade óssea e sua influência na ancoragem dos implantes, mas também a importância da localização topográfica deste osso do ponto de vista clínico, uma vez que a espessura bem como a arquitetura óssea variam consideravelmente em diferentes segmentos da maxila e mandíbula.

Embora a qualidade óssea seja reconhecida como um fator de importância para uma ancoragem segura dos implantes osseointegrados, Spiekerman<sup>98</sup> alerta para o fato de que até o momento, a extensão de qual tipo de qualidade que poderia influenciar no prognóstico dos implantes dentários, ainda não está cientificamente estabelecida. Concordando com estas idéias, Norton e Gamble<sup>100</sup> afirmam que estas classificações de qualidade óssea tem contribuído de maneira superficial e subjetiva como método de avaliação pré-operatória.

Alguns autores referem que a qualidade óssea é freqüentemente definida na literatura sobre implantes, como sendo a quantidade de osso cortical e trabecular existentes no local aonde será realizada a perfuração óssea<sup>101</sup>.

Com relação a qualidade óssea (resposta tecidual) ao redor dos implantes obtida após a colocação dos mesmos, tem sido verificado na literatura um número pequeno de trabalhos sobre este tema, embora muitas pesquisas tenham sido feitas no sentido de investigar a interface osso-titânio<sup>20</sup>.

Associações entre mudanças patológicas na osteopenia esquelética e a reação óssea ao redor de implantes têm sido investigados através do uso de experimentos em animais<sup>102</sup>. Por exemplo, Mori et al<sup>103</sup> examinaram a reação do osso ao redor dos implantes colocados na diáfise da tíbia de coelhos nos quais a densidade mineral óssea do osso cortical foi reduzida através da ovariectomia e da supressão da ingestão de cálcio. Outro estudo com animais, porém envolvendo ratas ovariectomizadas, foi conduzido por Yamazaki et al.<sup>102</sup>. Eles examinaram os efeitos das mudanças patológicas no tecido ósseo causados pela ovariectomia sobre a reação óssea ao redor dos implantes colocados na tíbia das ratas. Concluíram que a perda da massa óssea causou uma redução na área de contato entre o implante e o osso. Observaram que

também ocorreu um afinamento do tecido ósseo circundante o que poderia ocasionar uma redução na capacidade de suporte deste implante pelo osso.

### **2.4.3. RESPOSTA DO TECIDO ÓSSEO FRENTE A COLOCAÇÃO DO IMPLANTE**

O trauma cirúrgico, independentemente da colocação de implante ou não, é considerado o fator desencadeador de uma resposta do tecido ósseo. Uma resposta aguda ocorre inicialmente e ao longo do tempo se estabelece uma resposta imune crônica que pode ser influenciada por diversos fatores.

Chappard et al.<sup>20</sup> avaliaram a qualidade da matriz óssea formada ao redor de implantes de titânio comercialmente puros em intervalos de 3 e 6 meses, colocados em ovelhas. Os parâmetros utilizados para análise foram a quantidade de osso ao redor dos implantes, a interface de contato entre o osso e o implante e as taxas de deposição mineral. Eles concluíram que a qualidade óssea ao redor dos implantes foi melhor aos 6 meses, inclusive com formação de verdadeiras estruturas ósseas em contato com o titânio e que o processo de remodelamento ósseo que ocorre ao longo do tempo, parece melhorar a qualidade óssea e a osseointegração da interface titânio-osso.

Johansson et al.<sup>104</sup> em um estudo quantitativo, compararam a resposta do tecido ósseo às duas superfícies de implantes compostas por titânio comercialmente puro e por titânio-alumínio-vanádio em ossos de coelhos. Foram utilizados para análise dados de rugosidade da superfície, torque mecânico para remoção do implante e dados histomorfométricos. Eles concluíram que os testes de remoção por torque podem ser mais sensíveis para avaliar a estabilidade do implante do que a microscopia de luz, em função de que o torque representa uma situação in vivo tridimensional, fornecendo assim um quadro mais acurado com respeito a real integração do implante com o osso.

## 2.5. OSSEOINTEGRAÇÃO

O fenômeno conhecido por osseointegração é considerado um dos avanços mais significativos da odontologia moderna. A reposição de dentes perdidos ao longo da vida e a recuperação da função mastigatória e estética tem sido um sonho de uma grande parcela da população afetada por tais problemas. A Odontologia tem buscado ao longo dos anos desenvolver formas e métodos para atender tais necessidades de forma raramente satisfatórias. Felizmente o conhecimento técnico-científico atual sobre implantes tem permitido o seu uso cada vez mais crescente nas diversas áreas da Odontologia e com resultados tanto estéticos quanto funcionais bastante interessantes.

O fenômeno biológico da osseointegração foi descoberto durante trabalhos experimentais sobre regeneração de medula óssea em coelhos, iniciados na Suécia na década de 50 pelo Prof. Per-Ingvar Brånemark. Para observar a evolução do osso e da medula durante um longo período de tempo, através de uma microscopia in vivo dos referidos tecidos, foi implantada uma câmera de titânio que continha um sistema ótico para transiluminação de uma fina capa do tecido original e o do recentemente formado. No momento da retirada das câmeras óticas, ele observou que o osso aderiu ao metal titânio com grande tenacidade e que a estrutura metálica tornava-se incorporada ao tecido ósseo. Desde então muito tem se pesquisado sobre o tema.

Segundo Brånemark<sup>96</sup>, a osseointegração se define como “uma conexão direta estrutural e funcional entre o osso vivo, organizado e a superfície de um implante submetido a carga funcional”. Portanto, a formação e a manutenção da osseointegração depende do conhecimento das capacidades de cicatrização, reparação e remodelado dos tecidos. Este conceito de osseointegração não foi bem aceito na época, embora a equipe de Brånemark tenha sido a primeira a sugerir uma ancoragem direta entre o implante e o tecido ósseo e as vantagens clínicas e potenciais da osseointegração. A razão para esta relutância em aceitar estes novos conhecimentos segundo Albrektsson<sup>105</sup>, estava em parte associada a uma deficiência metodológica existente na época: não haviam métodos eficientes para cortar o tecido ósseo intacto sem a remoção do implante metálico. Desta forma as evidências histológicas da osseointegração eram obtidas de forma indireta. Ou seja, era

necessário a remoção do implante para possibilitar a análise da interface. Schroeder<sup>106</sup>, um pesquisador suíço, foi o primeiro a demonstrar claramente o fenômeno da osseointegração de implantes diretamente ancorados no osso. Ele empregou técnicas recém desenvolvidas para cortar cuidadosamente o osso não descalcificado e o implante sem a necessidade da remoção da peça. Ficou comprovado a existência do contato direto do osso com a superfície do implante.

A osseointegração é um conceito biológico onde acontece a incorporação de um componente metálico dentro do tecido ósseo, formando um mecanismo de fixação com componentes protéticos e podendo receber carga sobre eles. Diferentes autores estabeleceram uma série de condições básicas para que ocorra a integração do titânio: a superfície do titânio deve ser estéril e em estado reativo, o trauma mínimo sobre o local do implante, biocompatibilidade entre metal e osso, um período de cicatrização atraumática, o desenho do implante, o estado do hospedeiro e as condições das cargas aplicadas sobre os implantes após sua instalação<sup>107,108</sup>.

A osseointegração é a união do óxido de titânio formado na cobertura superficial do implante com o cálcio do osso. Este óxido e o cálcio se relacionam em uma interface entre o osso alveolar e o implante, formando uma matriz de conteúdo orgânico e inorgânico. A propriedade de biocompatibilidade do implante é devido à superfície óxida de natureza reativa que confere uma inércia biológica possibilitando a formação espontânea de apatita de fosfato de cálcio sobre esta superfície<sup>109</sup>.

Segundo Zarb e Albrektsson<sup>110</sup>, a característica mais interessante da interface ossointegrada é que, contrariamente a interface de tecido fibroso pouco diferenciado, parece estabelecer-se um aumento da união do implante à medida que passa o tempo.

## **2.5.1. PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO IMPLANTE – OSSO**

### **2.5.1.1. BIOLOGIA E MECÂNICA DA OSSEOINTEGRAÇÃO**

A osseointegração representa sob uma visão na microscopia ótica, o contato direto entre o osso e o implante sem a interposição de camadas de tecido mole. Entretanto, um contato direto total de 100 % entre o osso e o implante não ocorre. Albrektsson<sup>105</sup>, investigando mais de 100 implantes em função entre 1 e 18 anos, observou em torno de 60% de contato ósseo com implantes. Em função das dificuldades em identificar o grau de contato ósseo com o implante necessário para considerá-lo osseointegrado, a definição de osseointegração tem sido baseada na estabilidade clínica ao invés de se usarem critérios histológicos.

O processo biológico da osseointegração é uma sucessão de fatos que são desencadeados a partir do ato cirúrgico da colocação da fixação metálica no osso. Segundo Schwartz et al.<sup>111</sup>, o sucesso clínico depende inicialmente da forma como o artifício implantado influencia a resposta tecidual ao trauma cirúrgico inicial e se houver o estabelecimento de uma resposta imune crônica. Isto significa que o primeiro passo na etapa de osseointegração depende da resposta aguda inicial ao trauma cirúrgico.

**De acordo com Bränemark este processo pode ser resumido da seguinte maneira<sup>96</sup>:**

- a- Ocorre um contato entre a superfície do implante e o osso, sendo este o responsável pela imobilização da fixação. Formação de um hematoma nas cavidades (parte interna das roscas do implante) entre o implante e o osso. A camada de tecido ósseo mais próxima do implante é a que sofreu o dano, ou seja, o trauma térmico e mecânico do ato cirúrgico. Mais distante se encontra o osso original ileso.
- b- Durante o período cicatricial sem carga, o hematoma se transforma em novo osso através da formação do calo ósseo. O osso que sofreu dano durante o ato cirúrgico, também cicatriza e sofre uma revascularização, desmineralização e remineralização.

- c- Após o período de cicatrização, o tecido ósseo vital se encontra em íntimo contato com a superfície do implante, sem nenhum outro tipo de tecido intermediário. O osso da zona dos bordos da fixação vai se remodelando em resposta a carga mastigatória aplicada.
- d- Nos casos de insucesso, o tecido conjuntivo não mineralizado constitui um tipo de pseudoartrose que se estabelece no bordo da periferia do implante. Isto pode ocorrer devido a trauma excessivo na preparação cirúrgica, infecção, carga prematura durante o período de cicatrização ou carga excessiva pós cicatrização. Uma vez perdida a osseointegração, ela não pode ser reconstituída.

Uma das questões que necessitava ser respondida pelos estudos biológicos era de como poderiam os tecidos ósseos e medulares lesionados se repararem e se regenerarem como tal e não como tecido cicatricial pouco diferenciado. O conhecimento sobre os fenômenos da revascularização e o papel fundamental da microvascularização no dano e reparação de tecidos, assim como a importância do trauma cirúrgico para o sucesso da cicatrização dos tecidos, tem sido objeto de estudos<sup>96</sup>.

O processo de cicatrização do implante é resultado de uma interação entre a matriz óssea de hidroxiapatita recém formada e a cerâmica oxidada da superfície do metal formando uma matriz mineralizada complexa. A resposta biológica aos implantes depende de várias propriedades físicas e químicas da camada óxida como, por exemplo, a composição química da superfície, aspereza, forma e etc<sup>69</sup>. Também o manuseio cirúrgico do local receptor pode interferir na forma de resposta dos tecidos, no entanto até o presente não está muito claro em que medida o processo de colocação cirúrgica do implante contribui para a osteogênese na superfície do implante<sup>112</sup>.

A integração do osso com o implante é um processo dinâmico de formação e reabsorção ósseas que vai se tornando mais madura com a própria colocação de carga sobre o implante. Com o tempo, o espaço entre o implante e o osso vai cicatrizar com novo osso através da osteogênese reparativa resultando na fixação clínica do implante<sup>109</sup>. Johansson e Albrektsson<sup>113</sup> demonstraram que a osseointegração é um fenômeno que depende do tempo. Observaram que nas 3-4 semanas após a

implantação não houve sinais próprios da osseointegração. Três meses após a implantação do artefato, observaram uma proporção relativamente alta de osso em contato direto com o implante e um aumento claro da resistência à remoção ao torque<sup>113</sup>.

O sucesso clínico dos implantes está associado a formação e a manutenção do osso na superfície do implante. Muitos estudos tem sido realizados tratando da natureza desta interface entre o implante e o osso. Testes biomecânicos sobre esta associação que ocorre entre o implante e o osso têm demonstrado que a composição química e a topografia das superfícies do implante influenciam na velocidade e extensão da formação óssea na superfície do implante.

Masuda et al.<sup>114</sup> realizaram uma extensa revisão da literatura com publicações sobre observações feitas em estudos “in vivo” sobre a morfologia e o caráter da interface entre osso-implante, sendo esta considerada o ponto chave da osseointegração. Muitas generalidades relativas a estrutura e características biomecânicas da interface entre osso-implante têm sido descritas. A análise da estrutura tem sido feita a nível macroscópico, microscópico e ultraestrutural.

A análise biomecânica das características físicas da conexão entre implante-osso tem sido feita através de meios mecânicos (tração, torque, movimentação) para induzir e medir falhas na conexão entre implante-osso<sup>104</sup>.

O insucesso na osseointegração de implantes depende de uma série de fatores. Os mais comumente mencionados são relativos a problemas cirúrgicos, resoluções protéticas deficitárias e planejamento inadequado da indicação do uso de implantes. A literatura é controversa quanto a indicação do uso de implantes em pacientes com diminuição da qualidade óssea, mais especificamente a osteoporose<sup>98,102,103</sup>. No entanto, não foi encontrado na literatura, publicações referentes a influência dos nutrientes e dentre eles o NaCl no processo de integração óssea com o implante de titânio.



## **2.5.2.PROPRIEDADES DOS BIOMATERIAIS E DA SUPERFÍCIE**

Materiais de diversas composições têm sido utilizados tanto em pesquisas “in vitro” como “in vivo” na tentativa de recuperar partes perdidas do organismo como, por exemplo, os implantes de titânio. No entanto, estes biomateriais podem provocar diferentes respostas biológicas dos tecidos, dependendo de fatores como as propriedades físico-químicas dos elementos que compõem estes materiais bem como das superfícies dos mesmos. Por exemplo, a colocação de um implante dentro do tecido ósseo desencadeia uma série de reações provocadas pelo dano tecidual devido ao procedimento cirúrgico, e por outro lado a presença de um material estranho com o qual este tecido se coloca em contato e começa a interagir.

Kasemo e Lausmaa<sup>115</sup> descrevem a importância das propriedades dos biomateriais e das superfícies, uma vez que estes biomateriais possuem diferentes composições químicas e podem provocar diferentes respostas biológicas dos tecidos. Materiais que pareciam serem semelhantes em função dentro do tecido foram sendo testados com variados graus de sucesso, tendo alguns sido comprovadas suas propriedades e outros definitivamente descartados. Estes mesmos autores levantam questões de extrema relevância referentes aos mecanismos pelos quais o material da superfície dos biomateriais pode afetar o processo de cicatrização e de que maneira o sistema biológico atacará e tentará modificar o material e a superfície<sup>115,116</sup>. A procura a estas indagações e a tentativa de melhorar a relação osso/implante tem levado muitos pesquisadores na área da implantodontia a desenvolverem trabalhos com modificações de forma, topografia e revestimento das superfícies dos implantes<sup>111</sup>.

### **2.5.2.1. PROPRIEDADE DOS MATERIAIS E DA SUPERFÍCIE**

As propriedades dos materiais de forma geral são as seguintes: resistência mecânica, densidade, condutividade elétrica e térmica, dureza, reatividade/estabilidade. Estas propriedades são determinadas através da composição química do material e o tipo de ligação que os constituintes atômicos mantêm entre si.

Em seu trabalho Kasemo e Lausmaa<sup>115</sup> resumizam os seguintes pontos como sendo os de maior importância em relação as propriedades dos materiais e das superfícies: a) a composição química e a microestrutura das superfícies muitas vezes diferem daquela que corresponde a parte principal do material; b) as superfícies podem ser cristalinas únicas, policristalinas ou amorfas; c) a maioria das superfícies é heterogênea em sua composição, microestrutura e estrutura; d) exibem topografia e aspereza em diferentes escalas de dimensão; e) as interações com o meio ambiente é também um fator principal que influencia as propriedades das superfícies. Estas interagem continuamente com o meio ambiente, pela adsorção de moléculas e através de reações químicas com moléculas adsorvidas. A interação direta ocorre a uma distância menor ou igual a 1 nm da superfície; f) as propriedades das superfícies são fortemente influenciadas pela maneira como são preparadas.

Shwartz e Boyan<sup>117</sup> apresentam a idéia de que a forma como o organismo interage com o implante vai depender das características da superfície deste, em termos de composição, rugosidade, topografia e energia da superfície. De acordo com estes autores, cada uma destas características vai exercer efeitos em diferentes etapas da formação e calcificação óssea. Concluem que a característica da rugosidade da superfície do implante desempenha o principal papel no processo de cicatrização próxima do titânio.

As características das superfícies do implante de titânio são bastante conhecidas, devido a um grande número de pesquisas utilizando a espectroscopia eletrônica e microscopia<sup>116,118</sup>. As propriedades da superfície de titânio são geralmente determinadas pela superfície do óxido que quase sempre encobre o metal.

#### **2.5.2.2. PROPRIEDADES E PROCESSOS NA INTERFACE**

A interação direta entre o biomaterial e o tecido ocorre em uma zona que se estende, no máximo, alguns nanômetros no sistema biológico, como já foi citado anteriormente. Desta maneira, as propriedades de superfície dos biomateriais são um fator determinante desta interação. Os protagonistas dos processos que ocorrem na

interface são os componentes biológicos e os componentes inorgânicos da superfície do biomaterial. Entre os componentes orgânicos, as menores estruturas são as moléculas de água e os íons de fluídos fisiológicos (Na, Cl, Mg, Ca, PO). Ao nível de 1-10 µm de tamanho são encontradas as proteínas que fazem parte de uma ampla classe de biomoléculas complexas. Ao nível de 1-10 mm, são achados vários tipos de células as quais determinam a organização macroscópica e o procedimento do tecido hospedeiro.

Entre os componentes inorgânicos da interface, as menores estruturas de interesse são os átomos (ou íons ou moléculas) e suas organizações geométricas na superfície do biomaterial<sup>116</sup>.

Para que ocorra uma boa formação óssea uma série de eventos coordenados devem ocorrer. Estes eventos se caracterizam pela adsorção de proteínas, adesão celular, fator de produção local, proliferação, matriz e calcificação sendo que cada uma destas etapas sofre a influência das diferentes características da superfície como descritas anteriormente<sup>111</sup>.

### **2.5.2.3. PROCESSOS MOLECULARES NA INTERFACE**

Na interface do implante e o tecido biológico ocorrem alguns processos moleculares que são importantes de serem mencionados como a liberação de íons e a remodelagem da superfície, interação água-superfície, adsorção da biomolécula. A interpelação entre estes processos com a atividade celular e os tecidos adjacentes, provavelmente irão determinar os tipos de células que proliferarão na interface e sua conduta .

Segundo Kasemo e Lausmaa<sup>115</sup> a maioria dos biomateriais não é inerte no meio ambiente fisiológico, mas sofre alguma corrosão ou degradação. O titânio é conhecido pela sua alta resistência à corrosão em soluções aquosas e salinas. Observações experimentais in vitro e in vivo mostram que a superfície de Ti pode sofrer mudanças significativas no meio biológico em diferentes períodos de tempo.

Sundgren et al.<sup>119</sup> analisaram camadas de superfícies de implantes de Ti os quais tinham sido implantados em humanos por períodos de 10 anos ou mais. Sobre os implantes que haviam permanecido por períodos mais longos, a espessura da superfície de óxido tinha aumentado dos 5 nm originais para acima de 200 nm. Além disso, foram observados níveis aumentados de Ca e P nas camadas da superfície, indicando que íons do meio ambiente fisiológico tinham sido incorporados no óxido do implante.

## 2.6. MODELOS ANIMAIS EXPERIMENTAIS

Os estudos que investigam variáveis biológicas tem sido analisados invariavelmente através da microscopia. Para tanto é necessário a remoção das peças e tecidos para posterior análise. Evidentemente as investigações em humanos tem sido extremamente limitadas aos princípios da bioética e da legislação vigente. Portanto, modelos animais em pesquisas experimentais tem sido amplamente utilizados. O modelo experimental desenvolvido neste estudo segue as diretrizes e os princípios internacionais de pesquisa biomédica envolvendo animais estabelecidos pelo Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (OMS-UNESCO)<sup>120</sup> e pelas normas da Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre<sup>121</sup>.

O modelo animal mais comum para estudar a redução de osso esponjoso é o de ratas ovariectomizadas. O padrão e as taxas de perda óssea dependem da idade em que a ovariectomia foi realizada, sendo a perda maior em animais jovens do que idosos. Entretanto, este modelo tem severas limitações quando utilizado para interpretar perda óssea cortical<sup>122</sup>. Outros modelos substitutos a ovariectomia tem sido utilizados para exacerbar ou acelerar a perda óssea. Os modelos mais comuns são baseados na restrição de cálcio ou outra manipulação dietética<sup>122</sup>.

Tradicionalmente os estudos sobre osseointegração tem sido feito ao longo dos anos em modelos animais. Os modelos animais mais comumente utilizados tem sido cães, coelhos, ovelhas e ratos<sup>20,21,102,123</sup>. Vários estudos *in vivo* em animais tem sido desenvolvidos com o objetivo de investigar o processo de cicatrização ao redor dos implantes, as reações ósseas aos biomateriais e a influência das superfícies neste processo biológico. Por exemplo, Mori et al.<sup>103</sup> obtiveram um modelo experimental em coelhos com baixa densidade óssea, para investigar a reação da interface implante-osso neste tipo de situação. Já sob uma perspectiva de estudar os efeitos do envelhecimento no processo de cicatrização após a inserção de implantes, Shirota et al.<sup>124</sup> optaram por trabalhar com ratos do tipo Wistar.

Yamazaki et al.<sup>102</sup> estudaram as reações ósseas bem como o processo cicatricial frente aos implantes de titânio em modelos de ratos ovariectomizados e com

osteopenia. Nevins et al.<sup>21</sup> também utilizaram ratos para investigar os efeitos da diabetes sobre o processo de osseointegração através da análise histológica das peças removidas destes animais.

Estudos clínicos para caracterizar a biomecânica da osseointegração durante a etapa de cicatrização tem sido feito com ratos. Bränemark et al.<sup>123</sup> aplicaram testes mecânicos de torção e de tração in vivo e, após o sacrifício dos animais, foi realizada a análise histológica.

Zendron<sup>125</sup> em sua tese, faz uma revisão de diferentes modelos animais utilizados para o estudo da regeneração óssea, e verifica que os trabalhos com ratos, camundongos e coelhos não podem ser considerados modelos confiáveis para esta questão específica da regeneração de defeitos ósseos. Em sua investigação sobre a formação óssea vertical em torno de implantes, utiliza cães como modelo animal, pois tem a vantagem relativa do manuseio dos animais, além das similaridades qualitativas entre as respostas regenerativas canina e humana<sup>125</sup>.

O objeto de investigação do presente trabalho foi avaliar os efeitos da perda de cálcio em decorrência da ingestão de NaCl e sua possível influência sobre a qualidade óssea. Portanto foi necessário definir um modelo animal experimental que pudesse apresentar as mudanças patológicas adequadas ao tempo disponível ao estudo.

Segundo Yamazaki et al.<sup>102</sup>, um modelo animal com ratas ovariectomizadas apresenta uma significativa redução da massa óssea o que o torna adequado para o estudo das alterações patológicas do tecido ósseo. Com relação à resposta tecidual ao processo de colocação de implante na tíbia de ratos é conhecido que o processo de cicatrização completa ocorre nestes animais em aproximadamente 56 dias após a implantação<sup>124,126</sup>. Alguns autores afirmam que os roedores apresentam um potencial osteogênico extremamente elevado<sup>125,127</sup>. Esta característica do animal poderia representar uma vantagem para este modelo de estudo proposto. O modelo experimental definido para este estudo foi o de utilizar ratos e machos, para evitar que as alterações hormonais que ocorrem nas fêmeas com o avanço da idade, pudesse interferir na qualidade óssea podendo causar algum tipo de interferência nos resultados.

Zendron<sup>125</sup> no entanto, salienta que a utilização de ratos e camundongos como modelo animal para o estudo de regeneração óssea tem a grande desvantagem de que suas respostas regenerativas não se comparam com a humana. Selvig<sup>128</sup> em seu artigo sobre modelos animais em terapias regenerativas, também deixa claro que as respostas obtidas em testes com animais não necessariamente implicam em que o mesmo tratamento irá produzir resultados semelhantes em humanos, portanto é necessário ter consciência dos limites dos estudos em animais.

## 2.7. ESTUDO PILOTO

Foi necessário a realização de um estudo piloto para a identificação de problemas e dificuldades metodológicas que geralmente se apresentam durante o desenvolvimento de um estudo do tipo experimental em animais. Questões relativas à alimentação dos animais e do procedimento cirúrgico da colocação dos implantes eram fundamentais para o trabalho.

O estudo piloto foi realizado no biotério do Instituto de Pesquisas Biológicas do Estado do Rio Grande do Sul. Foram utilizadas 16 ratas do tipo Wistar com 2 meses de idade e divididas em grupos com diferentes concentrações de NaCl na dieta.

Em relação à dieta, de acordo com Navidi e colaboradores<sup>57</sup> a administração de cloreto de sódio poderia ser feita através da incorporação de NaCl nas concentrações desejadas, na dieta sólida. Contatos foram feitos com empresas produtoras de ração para animais em várias cidades do país. Todas estas empresas manifestaram existir muitas dificuldades no processamento desta dieta com adição de sal e se negaram a produzi-la. Outras tentativas foram realizadas para incorporar o NaCl nos pellets produzidos comercialmente sem sucesso. Assim, não foi possível utilizar a metodologia descrita anteriormente. Estas dificuldades descritas encontram eco nas observações de Miura e colaboradores<sup>129</sup> que relatam dificuldades na composição das dietas sólidas com diferentes concentrações de NaCl e também no custo excessivo para serem preparadas de forma especial. Outra forma testada de administração de NaCl foi através da bebida, conforme descrito por Mason<sup>63</sup> e Furtterlib<sup>130</sup>, que se mostrou viável de ser implementada.

Em relação ao procedimento de colocação do implante, a técnica mostrou-se adequada e de fácil execução. Não houveram óbitos devido ao procedimento cirúrgico. Durante o período pós-operatório, os animais apresentaram uma rápida recuperação e em poucos dias após a intervenção já realizavam suas atividades normais.

Os animais foram sacrificados aos 2 e 4 meses respectivamente. Questões metodológicas referentes a dissecção das peças ósseas contendo os implantes, inclusão em resina e posterior seccionamento, foram avaliadas nesta etapa.



Os ossos da mandíbula, fêmur e tíbia do lado oposto ao implantado foram dissecados com o objetivo de serem analisados em termos de quantidade mineral. Foi analisado o conteúdo mineral do osso da tíbia previamente dissecada de todo o tecido mole de cada animal do experimento através de um aparelho de densitometria de alta resolução Hologic QDR 4500<sup>A</sup> (Hologic Inc., Bedford, MA) no laboratório de Densitometria Óssea - LABDENS do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS. O programa de scanner para pequenos animais no modo regional de alta resolutividade foi utilizado. Segundo Kastl et al.<sup>131</sup>, a densitometria (DXA) é um técnica acurada e precisa para medir a quantidade mineral óssea (BMC) em ossos excisionados de pequenos animais.

## **2.8. IMPLANTES**

Os implantes são parafusos de titânio comercialmente puro (~96,66%) e do tipo rosqueado, os quais são os mais utilizados em Odontologia. Estudos clínicos com diferentes sistemas de implantes têm demonstrado que os implantes de titânio comercialmente puro têm a vantagem de estar bem documentado o seu sucesso clínico a longo prazo<sup>104</sup>.

Os implantes utilizados nesta pesquisa bem como as brocas cirúrgicas foram especificamente confeccionados para este projeto pela empresa CONEXÃO Sistemas de Prótese de São Paulo, seguindo os mesmos padrões em termos de qualidade, esterilização e acondicionamento dos seus produtos existentes no mercado, para uso em humanos. O tamanho do implante utilizado no experimento segue as seguintes medidas:

Comprimento= 3,5 mm, largura= 1,8 mm.

### **3. OBJETIVOS**

### **3.1. OBJETIVO GERAL**

- Verificar os efeitos de uma dieta com consumo de sal (NaCl) na qualidade e no processo de cicatrização do tecido ósseo quando da colocação de implantes de titânio no osso da tíbia de ratos em envelhecimento.

### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Verificar a quantidade mineral do osso da tíbia (lado sem implante) através da análise por aparelho de densitometria óssea no grupo controle e experimental.
- Verificar a reprodutibilidade e a confiabilidade do método utilizado para medir a osseointegração.
- Verificar as taxas de osseointegração total do implante pela análise histomorfométrica.
- Verificar a relação entre o consumo de sal e a porcentagem de contato entre o trabeculado ósseo e a superfície do implante através da análise histomorfométrica.
- Verificar a relação entre o consumo de sal e a porcentagem de contato entre o osso cortical e a superfície do implante através da análise histomorfométrica.
- Verificar as taxas de sucesso clínico dos implantes colocados, após o período de osseointegração nos diferentes grupos.

## **5. DISCUSSÃO FINAL**

## 5. DISCUSSÃO FINAL

Este trabalho foi organizado em forma de artigos para publicação em revista internacional de acordo com as normas do Programa de Pós Graduação em Gerontologia Biomédica da PUCRS. A pesquisa foi um estudo do tipo experimental em animais (ratos), com o objetivo de investigar a relação entre a ingestão de uma dieta salínica e seus possíveis efeitos sobre o metabolismo ósseo e as taxas de osseointegração de implantes, durante o envelhecimento.

O primeiro artigo trata de uma análise da quantidade mineral óssea da tíbia dos animais, comparando-se o grupo controle com o experimental que recebeu a dieta salínica. As medidas foram realizadas através de um aparelho de densitometria de alta resolução Hologic QDR 4500<sup>A</sup> (Hologic Inc., Bedford, MA). Foi utilizado o programa de análise mineral para pequenos animais no modo regional de alta resolutividade. Este trabalho foi direcionado a dois aspectos relevantes para o objetivo desta investigação: os efeitos da ingestão de sal em um período mais longo de tempo, diferentemente da maioria dos trabalhos encontrados na literatura<sup>18,55</sup> e a possível interação deste consumo de sal com o conteúdo de cálcio no osso em questão.

Neste estudo foi observado que a ingestão de sal pode afetar de forma negativa a incorporação de mineral a curto prazo (2 meses) no osso da tíbia de ratos que receberam uma dieta com cálcio em níveis normais. Os dados encontrados estão de acordo com os encontrados na literatura sobre o papel do cloreto de sódio no aumento da excreção do cálcio através da urina e tendo como consequência uma perda mineral óssea<sup>7,8,46</sup>. Este fenômeno é explicado pela similaridade do padrão de excreção urinária entre o cálcio e o sódio. Desta forma, a medida que aumenta a excreção de um íon o outro aumenta proporcionalmente<sup>9,40</sup>.

Entretanto, não houve diferença significativa em termos de quantidade mineral entre os grupos controle e experimental de mais longo prazo (4 meses). Este resultado sugere que em longos períodos de tempo, poderia haver uma adaptação no organismo dos animais alimentados com uma dieta salínica, no sentido de reduzir a excreção de cálcio<sup>18</sup>.

O segundo artigo se refere à reprodutibilidade e à confiabilidade da metodologia utilizada para analisar a porcentagem de osseointegração; ou seja, da superfície de contato do osso, com a superfície do implante, verificada através da microscopia ótica. O objetivo deste trabalho foi o de validar a metodologia utilizada em outros trabalhos, de forma que a variabilidade intra e inter examinador fosse a mínima possível, garantindo a reprodutibilidade do método a ser utilizado na pesquisa realizada no terceiro artigo. Os resultados mostraram que as médias das diferenças foram quase zero e os valores médios se encontravam dentro dos limites de concordância (95%) para todas as variáveis. Considerando estes resultados, podemos concluir que o método utilizado é reprodutível e com confiabilidade para medir osseointegração.

O último artigo compara as taxas de osseointegração obtida tanto no grupo controle como no grupo de animais que receberam a dieta salínica. A análise foi feita comparando os dois grupos em diferentes momentos do processo de osseointegração e manutenção do implante. A presente investigação teve por objetivo obter informações a respeito do processo de osseointegração de implantes em tíbia de ratos com diminuição de quantidade mineral induzida pelo consumo de sal. As reações ósseas (60 e 120 dias) após a colocação do implante, em termos de taxas de osseointegração, também foram analisadas.

Neste estudo foi observado que apesar da redução na quantidade mineral óssea da tíbia dos animais que consumiram a solução salínica, o processo de osseointegração não sofreu alteração significativa no percentual de zonas de contato entre o osso e a superfície do implante. Entretanto, o efeito da perda mineral devido ao alto consumo de sal ao longo do tempo sobre o remodelamento ósseo ao redor dos implantes não está muito claro. Nossos resultados não apresentaram diferença estatisticamente significativa, para o tempo deste experimento. Talvez sejam necessários estudos de maior duração para obter informações sobre o processo da osseointegração durante o envelhecimento.

Apesar deste trabalho ter sido realizado em um modelo animal experimental e, portanto, sem possibilidade de extrapolação dos resultados para os seres humanos, os achados permitem algumas reflexões sobre a relação entre nutrição, processo de osseointegração e envelhecimento mesmo em humanos.

O conhecimento sobre osseointegração e suas aplicações na clínica odontológica têm sido largamente utilizado. Provavelmente, as pessoas idosas correspondem ao grupo da população que poderia ser mais beneficiada com a terapia de implantes dentários. Muitos estudos sobre as condições de saúde bucal em populações têm demonstrado uma relação direta entre número de edentulismo e idade<sup>88</sup>. Ao mesmo tempo, que os dados demográficos têm indicado um rápido aumento no número de idosos, nos próximos anos, em países como o Brasil; podendo significar um grande número de necessidades em termos de reabilitação oral<sup>89</sup>. O papel da implantodontia na reabilitação de idosos tem sido discutido. A literatura sugere que o envelhecimento não é um fator fisiológico limitante e tampouco é uma contra-indicação para o uso de implantes neste grupo<sup>93</sup>. O estudo longitudinal de Toronto tem demonstrado que as taxas de insucesso em uma perspectiva longitudinal de pacientes geriátricos foram similares aquelas encontradas em outras idades<sup>91</sup>. Dao et al.<sup>94</sup> também encontraram taxas de sucesso similares entre grupos de adultos jovens e idosos.

Entretanto, a literatura é controversa com relação à indicação de implantes em pacientes com baixa qualidade óssea, especialmente osteoporose<sup>98,102,103</sup>. As mulheres pós menopausa são consideradas um grupo de risco para desenvolver osteoporose em função das alterações hormonais.

Outro fator de risco à perda óssea em humanos, é a deficiência nutricional<sup>10</sup>. A dieta ocidental típica, é rica em proteínas, sal e alimentos processados o que poderia contribuir no aumento da incidência de osteoporose<sup>11</sup>. Em muitos países a ingestão de sal é considerada alta e uma moderada redução no seu consumo poderia baixar a pressão e também a excreção de cálcio<sup>51</sup>.

Durante o processo de envelhecimento de indivíduos, ocorrem, na sua boca, algumas mudanças fisiológicas. A perda da capacidade gustativa é uma delas e tem sido relacionado com um aumento de consumo de sal e açúcar pelos idosos<sup>132</sup>. Diminuição do fluxo salivar e xerostomia são outros fatores que têm sido associados ao aumento do paladar para comidas doces e ácidas em idosos<sup>15</sup>. Segundo Pereira<sup>16</sup>, o consumo de medicamentos pela população idosa é muito prevalente, sendo que grande parte destas drogas têm como efeitos colaterais a xerostomia, a diminuição do

fluxo salivar e alterações no paladar, o que também, poderia contribuir para um aumento no consumo de uma dieta excessiva em sal, pelos idosos.

Outro aspecto, que merece destaque nesta discussão, é a relação entre o estado nutricional e as condições de saúde bucal. Muitos trabalhos têm demonstrado claramente, a relação entre eficiências mastigatórias e deficiências nutricionais<sup>74,75</sup>. Dados epidemiológicos da população idosa têm indicado as más condições de saúde bucal em que se encontra este grupo, resultando em uma redução na capacidade mastigatória<sup>77</sup>. A perda de dentes pode também alterar a ingestão de alimentos, influenciando na preferência por comidas industrializadas e fáceis de mastigar. Desta forma, as pessoas idosas e, especialmente aquelas em piores condições de saúde oral, são as que possuem maior risco de ingerir uma dieta rica em sal.



## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho, teve por objetivo, investigar em um modelo experimental animal, os possíveis efeitos de uma dieta salínica; sobre o processo de osseointegração de implantes de titânio, semelhantes aos usados em humanos. Foi observado uma diminuição de massa óssea, no período de tempo mais curto do experimento, na tíbia de ratos, devido a ingestão de sal. No entanto, esta perda mineral não interferiu dentro do prazo estudado, nas taxas de osseointegração dos diferentes grupos, indicando que a osseointegração ocorre de forma satisfatória, mesmo em condições ósseas alteradas.

Os efeitos adversos do consumo de sal para o organismo humano, são de conhecimento geral e têm sido alertados através de campanhas de prevenção da hipertensão e doenças coronarianas. Embora os resultados deste trabalho devam ser utilizados com cautela para seres humanos, eles sugerem que um alto consumo de sal poderia influenciar no metabolismo do cálcio e agravar a perda de massa óssea, o que já está comprovado na literatura. Portanto, uma política pública de redução do consumo de sal, que contemple a educação em saúde, a reabilitação oral em pessoas idosas e o acesso a alimentos mais saudáveis, poderia contribuir para além da prevenção da hipertensão; em uma redução na perda mineral óssea.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Saúde Bucal. Levantamento epidemiológico em saúde bucal. Brasil, Zona urbana, 1986. Brasília, 1988, CD-MS.
2. Rosa AGF, Fernandez RAC, Pinto VG, Ramos LR. Condições de saúde bucal em pessoas de 60 anos ou mais no Município de São Paulo. *Ver Saúde Publ*, 1992, 26(3), 155-60.
3. Hedegård B. Survey of Scandinavian, English and German literature, concerning adaptation to dentures in aged >65 years of age. In: Landt, H. *Terapeutiska problem hos äldre - De äldre och tandvården*. Arbetsgruppen för studier av de äldres problem. Carl Ström, ed. Stockholm:1983, Liber Förlag/ Allmänna Förlaget.
4. Ettinger RL. Diet, nutrition and masticatory ability in a group of elderly edentulous patients. *Aust Dent J* 1973, 18:12-9.
5. Sheiham A, Steele JG, Marcenes W, Finch S, Walls AWG. The relationship between oral health status and Body Mass Index among older people: a national survey of older people in Great Britain. *British Dental Journal* 2002, 192: 703-706.
6. Burckhardt P. Osteoporosis and nutrition. *Ther Umsch* 1998 Nov; 55(11): 712-6.
7. Nordin BE, Need AG, Steurer T, Morris HA et al. Nutrition, osteoporosis and aging. *Ann N Y Acad Sci* 1998 Nov; 854: 336-51.
8. Massey LK, Whiting SJ. Dietary salt, urinary calcium, and kidney stone risk. *Nutr Ver* 1995 May; 53(5): 131-9.
9. Heaney RP. Calcium. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. *Principles of Bone Biology*. San Diego, Academic Press 1996, 72: 1007-1017.
10. Bunker VW. The role of nutrition in osteoporosis. *Br J Biomed Sci* 1994 Sep; 51(3): 228-40.
11. Packard PT, Heaney RP. Medical nutrition therapy for patients with osteoporosis. *J Am Diet Assoc* 1997 Apr; 97(4): 414-7.
12. Barger-Lux MJ, Heaney RP. The role of calcium intake in preventing bone fragility, hypertension and certain cancers. *J Nutr* 1994 Aug; 124(8 suppl): 1406S-1411S.
13. Allolio B. Osteoporosis and nutrition. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1996, Feb; 90(1): 19-24.

14. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series 916, Geneva, 2003. 56.
15. Galili D, Maller O, Brightman VJ. Effects of drug desalivation on feeding and taste preferences in the rat. *Archs oral Biol.* 1978; Vol 23, pp 459-464.
16. Pereira CMMS, Montenegro FLB. Efeitos bucais das drogas: cuidados na terceira idade. In: Brunetti RF, Montenegro FLB. *Odontogeriatrics: Noções de Interesse Clínico.* São Paulo, Artes médicas 2002, 9:133-150.
17. Brunetti RF, Montenegro FLB. *Odontogeriatrics: Noções de Interesse Clínico.* São Paulo, Artes médicas 2002, 1:3-26.
18. Goulding A, Campbell DR. Dietary NaCl loads promote calciuria and bone loss in adult oophorectomized rats consuming a low calcium diet. *J Nutr* 1983 Jul; 113(7): 1409-14.
19. Hamada MO, Garrett NR, Roumanas ED, et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of mandibular implant-supported overdentures and conventional dentures in diabetic patients. Part IV: Comparisons of dietary intake. *J Prosthet Dent* 2001, 85(1): 53-60.
20. Chappard D, Aguado E, Huré G, Grizon F, Basle MF. The early remodeling phases around titanium implants: a histomorphometric assessment of bone quality in a 3 and 6 month study in sheep. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999; 14: 189-196.
21. Nevins ML, Karimbux NY, Weber HP, Giannobile WV, Fiorellini JP. Wound healing around endosseous implants in experimental diabetes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998; 13: 620-629.
22. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *J Oral Surg* 1981; 10:387-416.
23. Marks SC, Hermey DC. The structure and development of bone. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. *Principles of Bone Biology.* San Diego, Academic Press 1996, 1: 3-14.
24. Einhorn TA. Biomechanics of bone. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. *Principles of Bone Biology.* San Diego, Academic Press 1996, 3: 25.
25. Ott SM. Theoretical and Methodological Approach. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. *Principles of Bone Biology.* San Diego, Academic Press 1996, 18: 231.

26. Stein GS, Lian JB, Stein JL, Wijen AJ, Frenkel B, Montecino M. Mechanisms regulating osteoblast proliferation and differentiation. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of Bone Biology. San Diego, Academic Press 1996, 6: 69.
27. Nijweide PJ, Burger EH, Nulend JK, Van der Plas A. The osteocyte. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of Bone Biology. San Diego, Academic Press 1996, 9: 115.
28. Väänänen K. Osteoclast function: biology and mechanisms. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of Bone Biology. San Diego, Academic Press 1996, 8: 103.
29. Suda T, Udagawa N, Takahashi N. Cells of bone: osteoclast generation. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of Bone Biology. San Diego, Academic Press 1996, 7: 87.
30. Henthorn OS. Alkaline Phosphatase. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of Bone Biology. San Diego, Academic Press 1996, 15: 197.
31. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP. Actions of parathyroid hormone. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of Bone Biology. San Diego, Academic Press 1996, 25: 339.
32. Silver J, Kronenberg HM. Parathyroid hormone-molecular biology and regulation. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of Bone Biology. San Diego, Academic Press 1996, 24: 325.
33. Christakos S. Vitamin D gene regulation. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of Bone Biology. San Diego, Academic Press 1996, 31: 435.
34. Harris SA, Tau KR, Turner RT, Spelsberg TC. Estrogens and progestins. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of Bone Biology. San Diego, Academic Press 1996, 36: 507.
35. Verhaeghe J, Bouillon R. Effects of diabetes and insulin on bone metabolism. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of Bone Biology. San Diego, Academic Press 1996, 39: 549-50.
36. Kelley KM, Russel SM, Matteucci ML, Nicoll CS. An insulinlike growth-factor I-resistant state in cartilage of diabetic rats is ameliorated by hypophysectomy. Possible role of metabolism. Diabetes 1993. 42, 463-469.

37. Rodan AG, Raisz LG, Bilezikian JP. Pathophysiology of osteoporosis. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of Bone Biology. San Diego, Academic Press 1996, 70: 979.
38. Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: Three-dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev* 1986, 7: 379-408.
39. Finkelstein JS. Pharmacological mechanisms of therapeutics: parathyroid hormone. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of Bone Biology. San Diego, Academic Press 1996, 71: 993.
40. Guyton AC. Tratado de Fisiologia Médica. Ed. Interamericana Ltda. Rio de Janeiro, 5<sup>a</sup> ed., 1977, 927-944.
41. Recommended Dietary Allowances. Ed. 10. National Acad. Press. Washington, DC, 1989.
42. NIH Consensus Conference: Optimal Calcium Intake. *J Am Med Assoc*, 1994. 272: 1942-1948.
43. Recke RR. Prevention of osteoporosis: calcium nutrition. *Osteoporos Int*; 3 Suppl 1993 1:163-5.
44. Chapuy MC, Arlot ME, Dubouef F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N. Engl. J Med*, 1992. 327: 1637-1642.
45. Nordin BEC, Need AG, Morris HA, Horowitz M. The nature and significance of the relationship between urinary sodium and urinary calcium in women. *J Nutr* 1993. 123: 1615-1622.
46. Chan EL; Swaminathan R. Calcium metabolism and bone calcium content in normal and oophorectomized rats consuming various levels of saline for 12 months. *J Nutr* 1998 Mar; 128(3): 633-9.
47. Chan EL; Swaminathan R. The effect of high protein and high salt intake for 4 months on calcium and hydroxyproline excretion in normal and oophorectomized rats. *J Lab Clin Med* 1994 Jul; 124(1): 37-41.
48. McGregor GA. Salt-more adverse effects. *Am J Hypertens* 1997 May; 10(5 Pt 2): 37s-41s.

49. Antonios TF, MacGregor GA. Salt intake: potential deleterious effects excluding blood pressure. *J Hum Hypertens* 1995 Jun; 9(6): 511-5.
50. Garnero P, Delmas PD. Measurements of biochemical markers: methods and limitations. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. *Principles of Bone Biology*. San Diego, Academic Press 1996, 93: 1277-1280.
51. McGregor GA, Cappuccio FP. The kidney and essential hypertension: a link to osteoporosis? *J Hypertens* 1993 Aug; 11(8): 781-5.
52. Tsuchida K, Mizushima S, Takahashi H, Misugi N, Soda K. Relationship between dietary calcium and bone mineral density before menopause. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1998 Feb; 45(2): 121-8.
53. Nordin BE, Need AG, Morris A, Horowitz M. The nature and significance of the relationship between urinary sodium and urinary calcium in women. *J Nutr* 1993 Sep; 123(9): 1615-22.
54. Mizushima S, Tsuchida K, Yamori Y. Preventive nutritional factors in epidemiology: interaction between sodium and calcium. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999 Jul; 26(7): 573-5.
55. Goulding A, Campbell DR. Effects of oral loads of sodium chloride on bone composition in growing rats consuming ample dietary calcium. *Miner Electrolyte Metab* 1984; 10(1): 58-62.
56. Greger JL, Tseng E. Longitudinal changes during the development of hypertension in rats fed excess chloride and sodium. *Proc Soc Exp Bio Med* 1993 Jul; 203(3): 377-85.
57. Navidi M, Wolinsky I, Fung P, Arnaud SB. Effect of excess dietary salt on calcium metabolism and bone mineral in a spaceflight rat model. *J Appl physiol* 1995 Jan; 78(1): 70-5.
58. Chan EL, Swaminathan R. Effect of different amounts of sodium intake for 4 months on calcium metabolism in normal and oophorectomized rats. *J Bone Res* 1993 Oct.; 8(10): 1185-9.
59. Lalande A, Roux C, Graulet AM, Schiavi P, De Vernejoul MC. The diuretic indapamide increases bone mass and decreases bone resorption in spontaneously



- hypertensive rats supplemented with sodium. *J Bone Miner Res* 1998 Sep; 13(9): 1444-50.
60. Goulding A, McIntosh J. Effects of NaCl on calcium balance, parathyroid function and hydroxyproline excretion in prednisolone treated rats consuming a low calcium diet. *J Nutr* 1986 Jun; 116(6): 1037-44.
61. Iwasa Y, Shimoyama K, Aoki K, Ohya K, Uematsu H. The effect of high salt intake on the mandibular bone loss in Dahl-Iwai salt-sensitive rat. *J Med Dent Sci* 2000, 47: 187-195.
62. Goulding A, Gold E. Effects of dietary sodium chloride loading on parathyroid function, 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium balance, and bone metabolism in female rats during chronic prednisolone administration. *Endocrinology* 1986 Nov; 119(5): 2148-54.
63. Mason RA, Morris HÁ. Increased urinary calcium excretion potentiates bone turnover in oophorectomized rats. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23(1): 38-42,.
64. Cohen AJ, Roe FJC. Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible aetiological role of dietary salt. *Food and Chemical Toxicology* 2000. 38; 237-253.
65. Riobo PS, Sanchez-Vilar O, Gozalez de Villar N. Geriatric nutrition. *Nutr Hosp*; 1999 May 14 Suppl 2:32S-42S.
66. Rizzoli R, Ammann P, Chevalley T, Bonjour JP. Protein intake and bone disorders in the elderly. *Joint Bone Spine* 2001, 68(5): 383-392.
67. Klein G. Metabolic bone disease of total parenteral nutrition. *Nutrition* 1998, 14: 149-152.
68. Dutra-de-Oliveira J, Marchini E. *Ciências Nutricionais*. São Paulo. Sarvier ed., 1998.
69. Jaarda MJ. Preparo da Superfície. In: *Osseointegração na Odontologia*. Ed. Quintessence Books 1995, 27-29.
70. Mojon P, Budtz-Jorgensen E, Rapin CH. Relationship between oral health and nutrition in very old people. *Age and Ageing* 1999; 28: 463-468
71. Zander HÁ, Hüzeler B. Continuous cementum apposition. *J Dent Res* 1958, v37, 1035-1044.

72. Dahl BL, Carlsson GE, Ekfeldt A. Occlusal wear of teeth and restorative materials. A review of classification, etiology, mechanisms of wear and some aspects of restorative procedures. *Acta Odontol Scand* 1993, v51, 299-311.
73. Chauncey HH, Muench ME, Kapur KK, Wayler AH. The effect of the loss of teeth on diet and nutrition. *Int Dent J* 1984;34: 98-104.
74. Österberg T, Steen B. Relationship between dental state and dietary intake in 70-year-old males and females in Göteborg, Sweden: a population study. *J Oral Rehab* 1982; 9: 509-21.
75. Dormenval V, Budtz-Jorgensen E, Mojon P, Bruyere A, Rapin CH. Nutrition, general health status and oral health status in hospitalized elders. *Gerodontology*; 1995 Dec. 12 (12): 73-80.
76. Lamy, M. ,et al. Oral status and nutrition in the institutionalized elderly. *Journal of Dentistry*, 1999, 27, 443- 448
77. Eklund R. Dental state and subjective chewing ability of institutionalized elderly people. *Community Dent Oral Epidemiol*, 1999, v.17, 24-27.
78. Budtz-Jørgensen E. *Prosthodontics for the Elderly*. 1ed., Illinois: Quintessence Publishing Co, Inc. 1999, 49-73.
79. Krall E, Hayes C, Garcia R. How Dentition Status And Masticatory Affect Nutrient Intake. *JADA*, Vol. 129, September 1998 1261-69
80. Kiyak HÁ, Beach BH, Worthington P. The psychological impact of osseointegrated dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1990, v.5, 61-69.
81. Wayler AH, Chauncey HH. Impact of complete dentures and impaired natural dentition on masticatory performance and food choice in healthy aging men. *J Prosthet Dent*, 1983; 49: 427-33.
82. Agerberg G, Carlsson GE. Chewing ability in relation to dental and general health. Analyses of data obtained from a questionnaire. *Acta Odontol Scand*, 1981, v.30, 147-153.
83. Yurkstas AA, Emerson WH. Dietary selection of persons with natural and artificial teeth. *J Prosthetic Dent*, 1964, 14:695-97.
84. Adams CD. Gerodontologic aspects of diet and nutricion. *J Prosthetic Dent* 1961, 11:345-8.

85. Feldman RS, Kapur KK, Alman JE, Chauncey HH. Aging and mastication changes in performance and in the swallowing threshold with natural dentition. *J Am Geriatric Soc* 1980, 28:97-103.
86. Josphipura KJ, Willett WC, Douglass CW. The Impact of edentulousness on food and nutrient intake. *J AM Dent Assoc* 1996, 127:459-67.
87. Miura H, et al. Chewing ability and quality of life among the elderly residing in a rural community in Japan. *Journal of oral rehabilitation*. 2000, 27; 731-73
88. Colussi CF, Freitas SF. Epidemiological aspects of oral health among the elderly in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, Sep-Oct. 2002, São Paulo, v.18, n. 5, p. 1313-1320.
89. United Nations. Population Division. Department of Economic and Social Affairs. Disponível em: <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/pdf/052brazi.pdf>. Acessado em 23/01/2002.
90. Truhlar RS, Casino AJ, Cancro JJ. Treatment planning of the elderly implant patient. *Dent. Clin. North Am.*, Philadelphia, Oct. 1997, v. 41, n. 4, p. 847-861.
91. Zarb GA, Schmitt A. Osseointegration for the elderly patients: The Toronto study. *J Prosthet Dent* 1994; 72: 559-668.
92. Bränemark PI. Osseointegration and its experimental background. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1983; Sept, vol 50, 3 pp 399-410.
93. Drumond JR, Newton JP, Yemm R. Dentistry for the elderly: a review and an assessment of the future. *J. Dent.*, Apr. 1988 Bristol, v. 16, n. 2, p. 47-54.
94. Bryant SR, Zarb GA. Osseointegration of oral implants in older and younger adults. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, Jul.-Ago 1998; v.13, n.4, p.492-499.
95. Felder R et al. Dexterity testing as a predictor of oral care ability. *J. Am. Geriatr. Soc.*, Oct. 1994, Baltimore, v.42, n.10, p.1081-1086.
96. Bränemark PI. Introducción a la Oseointegración. In: Bränemark PI, Albrektsson T. *Protesis Tejido-integradas. La osseointegración em la Odontologia Clínica*. Berlin: Quintessence 1987, p 11-76.
97. Lekholm U, Zarb G A. Selección y Preparación del Paciente. In: Bränemark PI, Albrektsson T. *Protesis Tejido-integradas. La osseointegración em la Odontologia Clínica*. Berlin: Quintessence 1987, p 199-210.

98. Spiekerman H. *Implantologia*. Porto Alegre, Ed. Artes Médicas, 2000.
99. Misch CE. Density of bone: Effect on treatment plans, surgical approach, healing and progressive bone loading. *Int J Oral Implantol* 1990; 6:23.
100. Norton MR, Gamble C. Bone classification: na objective scale of bone density using the computerized tomography scan. *Clin Oral Implants Res* 2001, 12(1): 79-84.
101. Bass S, Triplett R. (Apud 62) The effects of preoperative resorption and jaw anatomy on implant success. A report of 303 cases. *Clin Oral Implants Res* 1991, 2: 193-198.
102. Yamazaki M, Shirota T, Tokugawa Y, Motohashi M et al. Bone reactions to titanium screw implants in ovariectomized animals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87:411-8.
103. Mori H, Manabe M, Kurachi Y, Nagumo M. Osseointegration of dental implants in rabbit bone with low mineral density. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997; 55: 351-361.
104. Johansson CB, Han CH, Wennerberg A, Albrektsson T. A quantitative comparison of machined commercially pure titanium and titanium-aluminum-vanadium implants in rabbit bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998; 13: 315-321.
105. Albrektsson T. Osseointegração: Antecedentes históricos e conceitos atuais. In: Lindhe J. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. Guanabara-Koogan 1999, 28: p. 623-30.
106. Schroeder A, van der Zypen E, Stich H, Sutter F. The reactions of bone, connective tissue and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces. *J Maxillo Surg* 1981, 9: 15-25.
107. Worthington P. *Osseointegração na Odontologia*. Quintessence Books 1995, 11-13.
108. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson H, Lindstron J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone anchorage in man. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1981; 52: 155-170.
109. Stanford C. Biocompatibilidade, resposta do tecido e conceito de interação. In: *Osseointegração na Odontologia*. Ed. Quintessence Books 1995, 19-26.

110. Zarb GA, Albrektsson T. Naturaleza de las Uniones del Anclaje del Implante. In: Bränemark PI, Albrektsson T. *Protesis Tejido-integradas. La osseointegración em la Odontologia Clínica*. Berlin: Quintessence 1987, p 89-98.
111. Schwartz Z, Lohmann CH, Cochran DL, Sylvia VL, Dean DD, Boyan B. Bone regulating mechanisms on implant surfaces. In: Lang PN, Karring T, Lindhe J. *Proceedings of the 3<sup>rd</sup> European Workshop on Periodontology*. Quintessence Books, Berlim, 1999, 41-53.
112. Albrektsson T, Sennerby L. State of the art in oral implants. *J Clin Periodontol* 1991; 18:474-481.
113. Johansson C, Albrektsson T. Integration of screw implants in the rabbit. *Int J Oral Maxillofac Impl.* 1987; 2: 69-75.
114. Masuda T, Yliheikkilä P, Felton D, Cooper L. Generalizations regarding the process and phenomenon of Osseointegration. Part I. In vivo studies. *Int J Oral Maxilofac Implants* 1998; v.13, n.1, 17-29.
115. Kasemo B, Lausmaa J. Biomateriais e Interfaces In. Naert I, Steenberghe D, Worthington P. *Osseointegração na Reabilitação Bucal São Paulo: Quintessense*.1998; Cap. 5 p.63-75.
116. Kasemo B, Lausmaa J. Selección del metal y características de la superficie. In: Bränemark PI, Albrektsson T. *Protesis Tejido-integradas. La osseointegración em la Odontologia Clínica*. Berlin: Quintessence 1987; 4: p. 99- 116.
117. Schwartz Z, Boyan BD. Underlying mechanisms at the bone-biomaterial interface. *J Celular Biochemistry*, 1994; 56: 340-347. (APUD Schwartz)
118. Smith DC, Pilliar RM, Chernecky R. Dental implant materials. I some effects of preparative procedures on surface topography. *J Biomed Mater Res.* 1991; 25: 1045-1068.
119. Sundgren JE, Bodo P, Lundstron I. (apud Kasemo & Lausmaa 57).Auger electron spectroscopic studies of the interface between human tissue and implants of titanium and stainless steel. *J Colloid Interface Sci* 1986, 110: 9-20.
120. Council for International Organizations of Medical Sciences. *International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals*. In: Mapple,TA; Degrazia D. *Biomedical Ethics*. 5<sup>a</sup> Ed. McGraw-Hill Higher Ed. 1999, p. 237-238.

121. Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde /GPPG/HCPA. Utilização de animais em projetos de pesquisa. Resolução Normativa 04/97. [www.ufrgs.br/HCPA/gppg/res497hc.htm](http://www.ufrgs.br/HCPA/gppg/res497hc.htm)
122. Geddes AD. Animal models of bone disease. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of Bone Biology. San Diego, Academic Press 1996, 97: 1343-1353.
123. Bränemark R, Öhrnell LO, Nilsson P, Thomsen P. Biomechanical characterization of osseointegration during healing: an experimental in vivo study in the rat. Biomaterials 1997; 18: 14 p. 969-978
124. Shirota T, Ohno K, Suzuki K, Michi KI. The effect of aging on the healing of hydroxyapatite implants. J Oral Maxillofac Surg. 1993, 51:51-56.\
125. Zendron MV. Estudo da formação óssea vertical em torno de implantes osteointegrados, obtida por um dispositivo de exclusão tecidual e modificada pelo emprego isolado de osso autógeno, osso bovino inorgânico e vidro bioativo. Análise morfométrica em cães. Tese de Doutorado. Faculdade de Odontologia de Baurú. USP, 2001. 127p.
126. Shirota T, Donath K, Matsui Y, Ohno K, Michi K. Reactions of bone tissue in old rats to three different implant materials. J Oral Implantol 1994; 20: 307-14.
127. Caton J, Mota L, Gandini L, Laskaris B. Non-human primate models for testing the efficacy and safety of periodontal regeneration procedures. J Periodontol 1994; 65:1143-1150.
128. Selvig K A. Discussion: Animal models in reconstructive therapy. J Periodontol 1994; 65: 1169-1172.
129. Miura N, Suzuki S, Hamada Y et al. Salt water promotes hypertension in Dahl-S rats. Exp Anim 1999, 48 (4), 289-292.
130. Futterleib A, Padilha DM, Almeida C, Jeckel Neto E, et al. Dieta com cloreto de sódio e tamanho mandibular de ratos. Pesqui odontol Bras, v.14, Suplemento (Anais da 17 Reunião Anual da SBPqO) 2000, p.89.
131. Kastl S, Sommer T, Klein P, Hohenberger W, Engelke K. Accuracy and precision of bone mineral density and bone mineral content in excised rat humeri using fan beam dual-energy X-ray absorptiometry. Bone, jan 2002, v.30, 1:243-246.
132. Ritchie CS. Oral health, taste, and olfaction. Cin Geriatr Med 2002 (18), 709-717.

133. Iwasa Y, Ohya K, Shimoyama K, Uematsu H. High Sodium intake decreases mandibular bone in Dahl rats. *J Dent Res (IADR abstracts)* 2000, 79: 219.
134. Matkovic V, Ilich JZ, Andon MB et al. Urinary sodium, and bone mass of young females. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:417-25.
135. Devine A, Criddle A, Dick IM, Kerr DA, Prince RL. A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1995, 62:740-5.
136. Chan LPE, Swaminathan R. Calcium metabolism and calcium content in normal and oophorectomized rats consuming various levels of saline for 12 months. *J Nutr* 1998, 128: 633-639.
137. Baldisserotto J, Amenábar JM, Padilha DMP, Souza ACA, et al. Effects of salt intake on the mineral bone content of aging rat's tibia using a dual energy X-ray absorptiometry. Unpublished
138. Padilha D M P, Hammes M. Mesa milimétrica para corte de tecidos duros. *Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre* 1998; 39(2):24-25.
139. Kaban LB, Glowacki J. Augmentation of rat mandibular ridge with demineralized bone implants. *J Dent Res* 1984; 63(7): 998-1002.
140. Padilha DM. Uso da turbina de alta rotação movida a ar comprimido em ostectomia e odontosecção. Efeito do ar sobre os tecidos moles adjacentes. Estudo histológico em ratos. Tese de Mestrado. 1990, Universidade Federal de Pelotas.
141. Bränemark P-I. Introduction to osseointegration. In: Bränemark P-I, Zarb GA, Albrektsson T (eds). *Tissue-integrated prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry*. Chicago: Quintessence 1985: 11-76.
142. Roux C, Kolta S, Chappard C, Morieux C, Dougados M, De Vernejoul MC. Bone effects of Dydrogesterone in ovariectomized rats: a biologic, histomorfometric and densitometric study. *Bone* 1996; 19: 463-468
143. Chappard D, Grizon F, Brechet I, Baslé M, Rebel A. Evolution of the bone/titanium interface on implants coated/non coated with xenogenic bone particles: A quantitative microscopic analysis. *J Biomed Mater Res* 1996; 32: 175-80.

144. Parfitt A, Drezner M, Glorieux F, Kanis J, Malluche H, et al. Bone histomorfometry: Standardization of nomenclature, symbols and units. *J Bone Miner Res* 1987; 2:69-75.
145. Masuda T, Yliheikkila P, Felton DA, Cooper LF. Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. Part I. In vivo studies. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998; 13: pp 17-29.
146. Cooper LF, Masuda T, Yliheikkila P, Felton DA. Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. Part II. In vitro studies. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998; 13: pp 163-174.
147. Nociti Jr FH, Cesar Neto JB, Carvalho MD, Sallum EA, Sallum AW. Intermittent cigarette smoke inhalation may affect bone volume around titanium implants in rats. *J Periodontol* 2002; 73: 982-987.
148. Blake GM, Fogelman I. Principles of bone densitometry. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. *Principles of Bone Biology*. San Diego, Academic Press 1996, 95: 1313-1332.
149. Toshihiro H, et al. Gerontology Occlusal Support, Nutrition, dietary and Aging Influence on Endurance Performance, Bone Mineral Density and Cholinergia Neurons in Aged Male Rat. – *Dentistry in Japan* 2000 march, Vol. 36 pag. 146-152.
150. Donath K, Breuner G. A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues: the Sage-Scliff (sawing and grinding) technique. *J Oral Pathol* 1982; 11: 318-326.
151. Becker KL, Nylén ES, Cohen R, Snider Jr RH. Calcitonin: structure, molecular biology and actions. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. *Principles of Bone Biology*. San Diego, Academic Press 1996, 34: 477.
152. Bianchi AE, Gallini G, Fassina R, Sanfilippo F, Zaffe D. Morphostructural relationships between bone and implant: comparative analyses by optical microscopy and microradiography. *Int J Periodont Rest Dent* 1997; 17:553-561.
153. Dao TT, Anderson JD, Zarb GA. Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants? *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993, 8: 133-44.
154. Altman, DG. *Practical statistics for medical research*. 1<sup>st</sup> ed. London, Chapman and Hall 1991: 611 p.



155. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995; 346: 1085-1087.

# 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](#)