

FACULDADE SETE LAGOAS
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO DE IMPLANTODONTIA

KELLY DE LIMA HOMEM

**Como o PTH pode influenciar na osseointegração de implantes dentários?
Revisão de Literatura**

Santo André

2018

KELLY DE LIMA HOMEM

**Como o PTH pode influenciar na osseointegração de implantes dentários?
Revisão de Literatura**

Monografia apresentada ao curso de
Especialização *Lato Sensu* da Faculdade
Sete Lagoas como requisito parcial para
conclusão do Curso de Implantodontia.

Área de concentração: Odontologia
Orientador: Dra Marília Medeiros Fernandes

Santo André

2018

Homem, Kelly de Lima

Como o PTH pode influenciar na osseointegração de implantes dentários? /
Kelly de Lima Homem

Orientador: Marilia Medeiros Fernandes

Monografia (especialização) – Faculdade Sete Lagoas

2018

1.PTH na osseointegração. 2.Suplementação do PTH

I. Como o PTH pode influenciar na osseointegração de implantes dentários? II.
Waldir Benincasa de Castro Lima

FACULDADE SETE LAGOAS

Monografia intitulada “**Como o PTH pode influenciar na osseointegração de implantes dentários? Revisão de literatura**” de autoria da aluna Kelly de Lima Homem, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Dra. Marília Medeiros Fernandes - Orientador

Dr. Waldir Benincasa de Castro Lima - Banca Examinadora

Dr. Alexandre Greca Diamantino - Banca Examinadora

Santo André, 13 de setembro de 2018.

“Agradeço todo o esforço dos professores em me passar com tamanha simplicidade e insistência tudo que até aqui eu consegui assimilar e todo o restante que ainda vou conquistar a partir de tanto conhecimento e amadurecimento profissional.”

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi de levantar dados através de uma revisão de literatura que respondesse se o hormônio da paratireóide, o PTH (paratormônio), pode interferir no processo de osseointegração de implantes dentários, pois, muitos dos pacientes que procuram o serviço odontológico para esta reabilitação, podem apresentar algum comprometimento sistêmico, seja pelo avanço natural da idade, doenças sistêmicas, procedimentos cirúrgicos ou tratamentos que induziram a parafunção hormonal. Estudos de longa duração têm relatado um alto nível de previsibilidade no processo de osseointegração e altas taxas de sucesso clínico na reabilitação protética com a utilização dos implantes dentários. Entretanto, tem sido relacionados aos insucessos dessa reabilitação, além da saúde geral do indivíduo, o grau de trauma cirúrgico, tabagismo e contaminação bacteriana, a qualidade e quantidade óssea do leito a ser implantado como um fator limitante ou contra-indicado, impossibilitando a reabilitação oral com implantes. Por isso, torna-se necessário a indicação de técnicas de aumento de volume ósseo e o PTH vem sendo muito estudado por suas propriedades metabólicas. Dentro dos limites deste estudo pode-se concluir que o PTH é um hormônio de extrema importância para a sobrevivência do osso, longevidade dos implantes e tecidos perimplantares, sendo relevante obter conhecimento a respeito da ação deste hormônio no tecido ósseo tanto nas áreas ao redor dos implantes osseointegrados como nos enxertos autógenos, pois há muitos estudos promissores e de alta efetividade para a preservação e manutenção do sistema osso – implante.

Palavras – chaves: PTH; Implante Dentário; Paratireóide; Osseointegração.

ABSTRACT

The objective of this study was to collect data through a literature review that answered whether parathyroid hormone, PTH (parathyroid hormone), can interfere in the osseointegration process of dental implants, since many of the patients that seek dental service for this rehabilitation, may present some systemic compromise, either by natural advancement of age, systemic diseases, surgical procedures or treatments that induced hormonal parafunction. Long-term studies have reported a high level of predictability in the process of osseointegration and high rates of clinical success in prosthetic rehabilitation with the use of dental implants. However, the degree of surgical trauma, smoking and bacterial contamination, bone quality and quantity of the bed to be implanted as a limiting or contraindicated factor, have been related to the failures of this rehabilitation, besides the general health of the individual, making rehabilitation impossible with implants. Therefore, it is necessary to indicate techniques of bone volume increase and PTH has been studied for its metabolic properties. Within the limits of this study it can be concluded that PTH is a hormone of extreme importance for bone survival, longevity of implants and perimplant tissues, and it is relevant to obtain knowledge about the action of this hormone on bone tissue both in the areas around the osseointegrated implants as in autogenous grafts, as there are many promising and highly effective studies for the preservation and maintenance of the bone - implant system.

Keywords: PTH; Dental Implant; Parathyroid; Osseointegration.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 PROPOSIÇÃO.....	21
3 REVISÃO DE LITERAURA.....	23
4 DISCUSSÃO.....	41
5 CONCLUSÃO.....	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61

1 INTRODUÇÃO

Longos anos de estudos têm relatado um alto nível de previsibilidade no processo de osseointegração e altas taxas de sucesso clínico na reabilitação protética com a utilização dos implantes de titânio (Branemark et al., 1977; Adell et al., 1981). Porém, tem sido relacionados aos insucessos dessa reabilitação, além da saúde geral do indivíduo, o grau de trauma cirúrgico, tabagismo e contaminação bacteriana (Sennerby; Roos, 1988; Esposito et al., 1998), a qualidade e quantidade óssea do leito a ser implantado como um fator limitante ou contra-indicado, impossibilitando a reabilitação oral com implantes. Por isso, torna-se necessário a indicação de técnicas de aumento de volume ósseo. A crescente utilização das reabilitações com implantes, devido aos bons resultados em estudos de longa duração, levaram ao crescimento das indicações das mais variadas técnicas para o aumento do volume ósseo para a melhor previsibilidade da osseointegração.

A qualidade do osso pode afetar diretamente o tratamento com implantes dentários, uma vez que é estabelecido que a estabilidade primária e o travamento são importantes no que diz respeito à osseointegração, carregamento protético e capacidade de assimilar cargas mastigatórias futuras (Branemark, 1983).

Após as realizações das exodontias é comum a reabsorção de parte do osso alveolar, alterando espessura e altura do remanescente ósseo. Isso influencia diretamente no requisito para o sítio receptor de implante, ou seja, no adequado volume de osso. Na literatura há relatos de bons resultados com o uso das técnicas de enxertia como enxertos ósseos autógenos, regeneração óssea guiada (ROG) e distração osteogênica que permitem a colocação de implantes em áreas onde o remanescente ósseo apresenta-se reabsorvido (Buser et al., 1995, 1996; Proussaefs; Lozada, 2005).

Na reabilitação oral com implantes os tecidos periimplantares, localizados ao redor dos implantes, tem como função primordial a proteção de osso subjacente via mucosa periimplantar e a sustentação do implante via osso (Araujo; Lubiana, 2008)

O osso alveolar exerce uma função importante ao fornecer suporte para os dentes, os quais tem sua sustentação garantida pelo osso e pelas fibras periodontais. Estimulos mecânicos do osso alveolar durante a mastigação impõem-se como cruciais, tanto para a permanência dos dentes quanto para a formação de um osso saudável, conforme observado em estudo de Chaim et al., 2016. O autor também cita que estima-se que cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade igual ou superior a 50 anos, sofrerão algum tipo de fratura osteoporótica ao longo da vida.

O aumento do envelhecimento da população no mundo vem contribuir para investimentos em mais estudos que propiciem a qualidade de vida e bem-estar

dessa faixa etária. No Brasil, espera-se que nas próximas décadas a expectativa de vida continue aumentando. Embora a reabilitação com implantes dentários não priorize nenhuma faixa etária, é crescente o número de pessoas idosas que investem neste tratamento em busca de melhor qualidade na mastigação. A população brasileira é composta atualmente, por aproximadamente 20 milhões de pessoas idosas (10% da população total), com previsibilidade de quase 32 milhões em 2025 (13% da população geral). A osteoporose é uma das alterações sistêmicas considerada mais comum na população idosa e a sua etiologia está associada à baixa ingestão de cálcio, hiperparatireoidismo e estilo de vida sedentário (Oliveira; Montenegro; Miranda 2013).

A prevalência de patologias sistêmicas como desordens metabólicas, doenças auto-imunes ou de natureza hormonal também tem aumentado nos últimos anos com a melhoria da expectativa de vida da população. Diabetes mellitus, hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo podem apresentar manifestações associadas a alterações na cavidade bucal, no entanto, os estudos encontrados na literatura ainda são limitados nesta área (Paraguassú; et al., 2013). A deteriorização da microarquitetura cortical, apesar dos parâmetros trabeculares predominantemente normais, reforça a importância da avaliação cortical abrangente em pacientes com doença renal crônica (Sharma; et al., 2018).

Outro importante desafio são as consequências causadas em mulheres pós-menopausa no tecido ósseo. A deficiência hormonal associada a distúrbios genéticos, o uso de corticoides ou outras condições de saúde geral desta faixa etária feminina podem interferir no funcionamento inadequado de osteoclastos ou osteoblastos ou ambos e desencadear a osteoporose. A absorção intestinal de Vitamina D requer ácidos biliares e a mucosa intestinal saudável. Portanto, pacientes com doenças gastrointestinais tem um risco aumentado de deficiência de cálcio e vitamina D, o que pode resultar em osteoporose (Polat; Beyazal, 2018).

O hormônio paratireóideo (PTH), também chamado de paratormônio, é o mais importante controlador do metabolismo de cálcio e fósforo, secretado pelas células principais das glândulas paratireóideas. Tem ação em três órgãos: indiretamente no intestino, aumentando a absorção de cálcio e fósforo, e diretamente no rim e ossos (Arnaud et al., 1967).

Seu efeito principal é aumentar os níveis plasmáticos de cálcio; diretamente estimulando a reabsorção óssea e a reabsorção de cálcio pelos túbulos renais, e indiretamente estimulando a síntese renal de 1,25- dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) (Brown, 1999). Simultaneamente, o PTH diminui a concentração plasmática de fósforo, inibindo a reabsorção de fósforo pelos túbulos renais (Ba et al., 2003).

É amplamente reconhecido na literatura científica que o PTH 1-34 tem efeito osteoanabólico quando aplicado de maneira intermitente (Lindsay et al., 2006; Silva et al., 2011). O mesmo tem sido muito estudado como alternativa viável para o tratamento da osteoporose e de pacientes com alto risco de fratura (Rubin et al.,

2003). Estudos em ratos fêmeas ovariectomizadas, já demonstraram que o PTH (1-34) atua mesmo em deficiência de estrogênio (Shirota et al., 2003), e presença de cigarro (Lima et al., 2013), mas falha em estimular a osseointegração na presença de diabetes (Kuchler et al., 2011). Em trabalho realizado em ratos diabéticos Kuchler et al. (2011), demonstraram que o diabetes pode produzir uma característica que impede a resposta ao PTH 1-34, o que, conseqüentemente torna a presença de diabetes crítica para pacientes em tratamento para melhorar a resposta osteoanabólica. Pode-se inferir que utilizado de modo intermitente, o PTH (1-34) (paratormônio) pode ter utilidade quando implantes dentários forem inseridos em ossos com perda óssea trabecular e melhorar os resultados clínicos.

Várias alternativas tem sido estudadas para otimizar o tratamento com implantes, tais como, tratamentos na superfície dos implantes, modificações na forma do corpo e no desenho das espiras (Piattelli et al., 2011), entretanto, pouco tem sido estudado no sentido de melhorar a resposta osteoanabólica por parte do paciente.

Portanto, parece ser importante obter conhecimento a respeito da ação do PTH no tecido ósseo tanto em áreas ao redor de implantes osseointegrados, quanto em enxertos autógenos.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi de levantar dados que respondesse se o hormônio da paratireóide, o PTH (paratormônio), pode interferir no processo de osseointegração de implantes dentários, seja pelo avanço natural da idade, doenças sistêmicas, histórico de procedimentos cirúrgicos ou terapêuticos e os benefícios com a sua suplementação.

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi de levantar dados que respondesse se o hormônio da paratireóide, o PTH (paratormônio), pode interferir no processo de osseointegração de implantes dentários e os benefícios que causam a sua suplementação.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A ação osteoanabólica do extrato da glândula paratireóide foi descrita em ratos, guinca pigs, gatos e coelhos no início dos anos 30 (Pugsley, Selye, 1993).

Em estudo em macacos, o tratamento com rhPTH (1-34) reduziu os níveis plasmáticos de PTH (1-84) em aproximadamente 50% (Brommage et al., 1999).

Sato; et al., 2000, em trabalho realizado com macacos cynomolgus, compararam a aplicação de PTH (1-34) por 18 meses e 12 meses e chegaram a conclusão que a aplicação intermitente de PTH se traduz em um aumento da resistência óssea. Concluíram ainda que a resistência óssea persistiu nos animais tratados apenas por 12 meses em valores semelhante aos animais tratados por 18 meses, sugerindo que os efeitos do PTH (1-34) permanecem mesmo após o tratamento ser interrompido.

Além disso, Neer; et al., 2001, em um ensaio controlado randomizado com 1637 mulheres no pós-menopausa, encontraram um aumento na densidade mineral óssea e uma redução na incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais em um tratamento com 20µg ou 40 µg de PTH (1-34) sintético pelo período de 19 meses.

Sato et al., 2002, relatou em estudo que também ocorre um estímulo na formação óssea tanto no lado periosteal como no lado endosteal do cortex. Em ratos, a aposição cortical hormônio induzida de osso resulta em um aumento no diâmetro da cortical externa do osso associada com marcantes melhorias nas propriedades biomecânicas

O paratormônio também está associado ao aparecimento de osteosarcoma e outras lesões ósseas proliferativas. Em estudo conduzido por Vahle em 2002, houve aparecimento de osteosarcoma de uma maneira dose-responsiva em todos os grupos utilizados no trabalho. Entretanto a menor dose utilizada nos trabalhos de Vahle (5µg/Kg) ainda é 3,4 vezes a dose utilizada em humanos. Tratam-se de eventos importantes de serem investigados pois os mesmos são sinais de hiperparatireoidismo.

De acordo com Everts; et al.,2002, as células osteogênicas iniciam o processo de reabsorção, atraem osteoclastos e junto com as células osteogênicas contíguas, começam a formação do teto do BRC, uma região referida como compartimento de remodelação óssea (BRC-Bone Remodeling Compartment), que está intimamente relacionada com a remodelação do osso medular (esponjoso). Através deste processo de remodelação, o osso é gradualmente substituído. A remodelação óssea é iniciada pela ativação da reabsorção óssea, com a retração das células osteogênicas seguida pelo recrutamento de preosteoclastos para formar osteoclastos maduros que escavarão a superfície do osso. Essa fase de reabsorção dura 2-4 semanas em humanos, e é seguida pelo novo preenchimento das cavidades ósseas por células da linhagem osteoblástica. Ao final da formação

óssea, que leva 2-3 meses em humanos, a maioria dos osteoblastos morre por apoptose, poucos permanecem como células osteogênicas na superfície quiescente do osso e alguns permanecem aprisionados na matriz óssea como osteoblastos diferenciados, chamados de osteócitos .

Shirota et al., 2003, em um estudo com fêmeas de ratos ovariectomizadas, realizaram a aplicação intermitente de PTH 1-34 com doses de 30 µg/Kg, 3 vezes por semana, por até 29 semanas, após a colocação de implantes de titânio em tíbias, e concluíram que o PTH (1-34) parece favorecer a formação óssea pós-operatória aumentando o volume ao redor de implantes, sugerindo dessa forma, que administração do hormônio pode ser útil quando implantes dentários forem inseridos em mandíbulas com perda óssea trabecular, e portanto melhorando os resultados clínicos.

Além disso, alguns estudos de dose resposta indicaram que a administração intermitente em ratos adultos diminui a prevalência de apoptose na esponjosa secundária de fêmur distal. O decréscimo na apoptose de osteoblastos foi positivamente correlacionado com o aumento da densidade óssea tanto na espinha quanto em membros posteriores (Jilka et al; 1999; Bellido et al.,2003). Bellido; et al., 2003, demonstrou que o aumento no número de osteoblastos não se deve somente ao aumento na atividade e recrutamento de novos osteoblastos, mas também ao aumento na sobrevivência das células. Estudos in vitro demonstraram uma via envolvendo sinalização PKA mediada por AMPc e subsequente fosforilação e inativação de uma proteína apoptótica denominada Bad, consequentemente inibindo a apoptose e aumentando o número de células viáveis, interferindo de maneira positiva na capacidade osteoanabólica do PTH 1-34.

Rubin, et al., 2003, relatou que a lógica para considerar o PTH como um potencial agente para o tratamento de osteoporose teve origem em observações clínicas de pacientes com hiperparatireoidismo primário, os quais apresentavam grande aumento da massa óssea ao invés de diminuição da massa óssea, já que o paratormônio em condições fisiológicas controla a calcemia através da reabsorção óssea.

Valenta; et al., 2005, realizaram trabalho com ratos fêmea ovariectomizadas, em que um grupo recebeu uma dose de 80 µg/Kg de PTH (1-34) e outro grupo recebeu PTH (1-34) associado a OPG (osteoprotegerina) três vezes por semana. Neste trabalho, foi demonstrado que o PTH (1-34) aumentou a massa óssea mesmo em ratos idosos, sem afetar a distribuição da densidade mineral e as características das partículas minerais da matriz óssea. A associação do PTH (1-34) à OPG não otimizou os resultados, mas melhorou a homogeneidade da estrutura óssea.

Injeções diárias do hormônio da glândula paratireóide (PTH) terminal amino peptídeo (1-34), ou da proteína completa, PTH 1-84, aumenta a massa óssea e reduz a incidência de fratura em mulheres no pós menopausa, em homens idosos e em mulheres com osteoporose glicocorticóide-induzida (Hodsman et al., 2005).

Esses efeitos são ativados pela exposição repetida do esqueleto ao PTH já que o clearance do PTH ocorre 2-3 dias após a administração do mesmo (Frolik et al., 2003; Lindsay et al., 2006).

No estudo de Vieira, 2007, apresentou os principais métodos disponíveis em laboratórios clínicos para o monitoramento das doenças osteometabólicas. São eles: cálcio sérico (entre 8,6 e 8,8 mg/dl para o limite inferior e 10,2 e 10,3 mg/dl para o limite superior da normalidade); cálcio ionizado (entre 1,11 mmol/l e 1,40 mmol/l); cálcio urinário (valor de referência bastante discutido mas o limite de 0,100 mg/dl de filtrado glomerular é o mais aceito em nas publicação brasileiras); fósforo sérico (média de 4mg/dl); fósforo urinário (1g/24h); vitamina D (particularmente a 250HD sérica, através de dosagens do colecalciferol (D3) que tem origem endógena ou animal e o ergocalciferol (D2) de origem vegetal, ambos os resultados podem ser adquiridos através de diferentes referências metodológicas); PTH sérico (na forma intacta 1-84 é medida). Há também marcadores biomecânicos do metabolismo ósseo que são substâncias que retratam a formação ou a reabsorção óssea (produtos decorrentes da ação dos osteoblastos e osteoclastos) e o principal tipo celular envolvido na reabsorção da matriz, como: fosfatase alcalina óssea e ou total (soro), osteocalcina (soro) e PINP / PICP (soro) para a formação; hidroxiprolina (urina), interligadores do colágeno (cross-links) (urina e soro), piridinolinas totais, piridinolinas e ou deoxipiridinolina livre, n-telopeptídeo (NTx), c-telopeptídeo (CTx) e fosfatase ácida tartarato-resistente (soro). Os fragmentos carboxiterminais (CTx) são medidos a fim de dosar a presença no soro somente quando ocorre a digestão do colágeno maduro.

Em 2007, Abe; et al., reportaram que o PTH (1-34), administrado numa dosagem de 40 μ g/kg/dia, aumentou a velocidade de reparação de enxertos ósseos utilizados para fusão espinal em ratos. Esses resultados tem sido confirmados recentemente por Qiu; et al. 2013. Em animais com osteoporose diagnosticada com alterações degenerativas e espondilolistese, foram comparados o efeito do PTH e do bifosfonato, na fusão espinal com enxerto ósseo. A injeção subcutânea de teriparatida foi mais efetiva do que a administração oral com bifosfonato.

Hashimoto; et al., 2007, avaliaram, em ratos, o efeito de duas doses de PTH (1-34) (10 versus 100 μ g/kg/dia) num modelo de extensa reconstrução de tibia com enxertos ósseos transplantados de animais isogênicos. Os autores reportaram um efeito positivo (diretamente proporcional a concentração) do PTH (1-34) na massa óssea do enxerto. Quando técnicas de reconstrução óssea, através de enxertos, são utilizadas, há a necessidade de aguardar alguns meses para que ocorra o adequado processo de reparação óssea. A administração do hormônio PTH poderia reduzir esse prazo, favorecendo a remodelação do tecido ósseo. Estudos em animais, com enxertos alogênicos, têm demonstrado bons resultados, quando utilizado PTH (Reynolds et al., 2011; Takahata et al., 2012; Dugaard et al., 2011a, 2012).

Datta; et al., 2007, em estudos in vitro tem demonstrado que pulsos curtos de PTH ou peptídeos N-terminal, PTHrp, aumentam a proliferação das células osteoblásticas subconfluentes, enquanto seu efeito em culturas de células com alta densidade foi inibitório, neste mesmo estudo, o efeito in vivo foi demonstrado utilizando um modelo, em que ossículos ectópicos derivado de células do estroma da medula óssea foram implantados em ratos, tratados ou não com administrações diárias de PTH.

Friedl; et al., 2007, em um estudo comparativo realizado com ratos em grupos com idades distintas revelou importantes diferenças relacionadas à idade, aos níveis celular e molecular, nas ações do PTH sobre o osso. O PTH intermitente levou a um aumento no número de trabéculas ósseas em ratos jovens e nenhum efeito no crescimento ósseo longitudinal, enquanto em ratos maduros houve apenas o aumento na espessura das trabéculas. Ao nível celular, houve um aumento no número de osteoblastos em ratos jovens em oposição ao aumento na atividade osteoclástica predominante visto em ratos maduros. Além disso, Mair et al. (2009) realizaram um estudo com implantes inseridos em tíbias de ratos wistar, sendo 20 ratos fêmea com idade de 2 meses e outros 20 com idade de 8 meses. Neste estudo, foi utilizada a dose de 60µg/Kg de PTH (1-34), três vezes por semana, durante quatro semanas. Após a análise histomorfométrica, concluiu-se que a ação do hormônio foi mais efetiva em ratos adultos do que em ratos jovens sugerindo que a idade interfere na ação do PTH (1-34).

Khosla; et al., 2007, relata que a osteonecrose da mandíbula associada ao uso de drogas inibidores de reabsorção é um efeito colateral de relevante significância. Devido ao seu efeito osteoanabólico, o PTH (1-34) tem sido usado para tratar pacientes com osteonecrose da mandíbula, com resultados favoráveis (Harper; Fung, 2007). O PTH (1-34) promove diferenciação e atividade de osteoblastos e isto parece ser benéfico, devido ao papel osteoanabólico da aplicação intermitente de PTH (1-34), contra um quadro de supressão do turnover comum ao tratamento de longo prazo com o uso de bifosfonados (Narongroeknawin et al., 2010), revertendo dessa forma, um efeito colateral relacionado aos bifosfonados.

Mair; et al., 2009, em um estudo recente avaliando injeções de 60 µg/kg/dia de PTH (1-34), 3 vezes por semana, por 4 semanas, em ratos jovens e idosos, mostrou que esta substância exerce um intenso efeito osteogênico, aumentando a quantidade de tecido ósseo ao redor dos implantes de titânio.

Piemonte; et al., 2009, em estudo com 10 mulheres em fase pós menopausa com osteoporose, investigou a ação do PTH (1-34) e PTH (1-84) nos níveis de cálcio ionizado, 1,25 dihidroxivitamina D e excreção de cálcio urinário, não encontrando diferenças significantes entre os dois peptídeos. Além disso o estudo investigou a ação de uma dose única dos hormônios nestas pacientes e a hipercalemia e hipercaleiúria não foram significantes. Entretanto os autores relatam que tratamentos

por períodos maiores podem levar a hipercalcemia e hipercalciúria transitórios, entretanto não afetando a função renal dos pacientes.

Os enxertos ósseos autógenos são considerados “padrão-ouro” em reconstruções esqueléticas. Em um estudo com coelhos, Lehman; et al., 2010, avaliaram o efeito de 10 µg/kg/dia de teriparatida na reparação de enxertos da crista ilíaca, em áreas de fusão espinhal, promovendo bons resultados quanto a parâmetros histológicos e radiográficos. Porém, se faz necessária a elaboração de estudos laboratoriais adicionais, que esclareçam o mecanismo de ação e benefícios do uso do PTH na reparação de enxertos ósseos autógenos em bloco na região maxilo-mandibular.

A ação do PTH (1-34), também foi estudada em pacientes com periodontite. Bashutski; et al., 2010, realizaram um estudo com 40 pacientes com periodontite crônica severa e que passaram por cirurgia periodontal. Estes pacientes receberam em seguida, injeções de teriparatide com 20µg/d, três dias após a cirurgia prosseguindo até seis semanas. Outro grupo, recebeu apenas placebo e chegou-se à conclusão de que, comparado ao placebo, o teriparatide, PTH (1-34), está associado com melhorias nos parâmetros clínicos, grande resolução dos defeitos do osso alveolar e cicatrização acelerada das injúrias ósseas na cavidade oral.

Em humanos, Kuchler; et al., 2011, avaliaram histologicamente implantes que haviam sido retirados da região da mandíbula interforaminal, após 9 semanas. Os pacientes receberam 20µg de teriparatida (forma sintética de hormônio natural humano PTH) uma vez ao dia por 28 dias, ou nenhum tratamento. O grupo que utilizou PTH demonstrou melhores resultados em relação ao volume ósseo por volume de tecido e contato osso/implante, do que o controle. Esses foram os primeiros resultados de osseointegração em pacientes tratados com teriparatida.

Por outro lado, em ratos diabéticos, de acordo com Kuchler; et al., 2011, a aplicação de PTH (1-34), intermitente falhou em estimular a osteointegração, sugerindo que a hiperglicemia pode ter um impacto negativo na capacidade terapêutica deste hormônio.

Zeng; et al., 2011, em seu estudo cita que o PTH é um potente agente anabólico já demonstrado em longos estudos, que aumenta a osteogênese devido ao seu efeito de aumentar o número e a atividade dos osteoblastos e supõem que o tratamento com o PTH pode ter efeito terapêutico na perda óssea induzida por sobrecarga ao redor do implante. Complementa descrevendo que o implante ainda pode funcionar sob carga oclusal fisiológica durante o tratamento, devido ao efeito anabólico sinérgico d PTH e à estimulação mecânica, o que seria considerado conveniente para os pacientes.

Carvalho; et al., 2011, indagou em estudo que ao indicar uma intervenção cirúrgica se faz necessário o conhecimento do indivíduo como um todo para proporcionar a melhor avaliação. O princípio fundamental é identificar ou diagnosticar doenças e disfunções que possam comprometer os cuidados do

período pré-operatório. Segundo o autor, a tendência atual é que os exames complementares não devam ser solicitados de rotina e, sim, de acordo com o propósito de otimizar o cuidado pré-operatório, tendo como base as informações obtidas no histórico clínico, exame físico, tipo e porte do procedimento cirúrgico. Além dos exames laboratoriais, como o hemograma, coagulograma, glicemia e creatinina, os exames de imagem são um importante recurso. Nos ossos, o exame radiográfico pode evidenciar fraturas, neoplasias e distúrbios de desenvolvimento. A tomografia computadorizada (TC) supera a maioria das limitações dos exames radiográficos. A ressonância nuclear magnética (RNM) não usa radiação ionizante e tem um contraste superior à TC na resolução de tecidos moles, tendo pouca definição dos tecidos ósseos, se comparada à TC. A ultrassonografia (US) também não utiliza radiação ionizante, mas a aquisição de imagens dinâmicas se dá através do eco produzido pelas ondas sonoras, por isso, a principal indicação na área maxilofacial é no auxílio ao diagnóstico de neoplasias das glândulas salivares. A cintilografia, através da presença de um radiofarmaco que permite assinalar um tecido ou órgão possibilita a análise do metabolismo ósseo nos casos de distúrbios do desenvolvimento. O PET Scan é um método capaz de detectar com enorme precocidade mínimas áreas de tumor (até 4mm) que podem ser vistas nos demais exames, baseado na capacidade que tem as células tumorais de concentrar glicose com muito maior avidéz que os tecidos não tumorais, essencial para um tratamento mais eficaz e curativo.

Além disso Tokunaga; et al., 2011, induziram a periodontite através de ligadura em ratos por 20 dias. Após a remoção da ligadura, foram injetadas na gengiva vestibular dos ratos alta dose de 5µg em 50 µl e baixa dose de 1µg em 50 µl de PTH (1-34) três vezes por semana e chegou-se à conclusão de que a administração tópica de PTH (1-34) pode aumentar a massa óssea alveolar e pode ser efetivo para a regeneração do tecido periodontal.

Daugaard; et al., 2012, observou-se, em um trabalho em articulações de cães, que embora o PTH 1-34 tenha melhorado histologicamente a osteointegração de próteses implantadas, não houve melhoria na fixação mecânica inicial.

Almagro; et al., 2012, em um trabalho em coelhos com osteoporose glicocorticoide-induzida, encontraram um aumento significativo na área de contato osso-implante nos animais que receberam PTH (1-34) comparada com os controles ou animais osteoporóticos que receberam o veículo utilizando uma dose diária de 10 µg/kg.

Vasconcelos; et al., 2013, utilizaram um modelo animal no qual foram criados defeitos na face vestibular da raiz distal de primeiros molares inferiores de ratos wistar machos com 8 semanas. Neste estudo os animais posteriormente receberam 40µg/Kg de PTH (1-34) a cada dois dias, e foi concluído que a aplicação intermitente de PTH 1-34 leva a uma melhoria no processo de cicatrização periodontal comparado aos animais não tratados.

PTH (1-34) é uma formulação recombinante contendo a parte biologicamente ativa dos primeiros 34 amino-ácidos do hormônio paratireóideo (PTH 1-84) e é uma droga aprovada pela FDA (US food and drug administration) para o tratamento da osteoporose (Chan; McCauley , 2013).

Em coelhas ovariectomizadas e com osteoporose induzida por glicocorticoide, Almagro; et al., 2013, demonstraram maior contato osso/implante em animais que receberam tratamento com 10 µg/kg/dia de PTH(1,34), 5 vezes por semana, durante 12 semanas, além de um aumento na densidade mineral óssea na área peri-implantar. O efeito negativo do fumo sobre a osseointegração parece ser atenuado, quanto ao volume ósseo o redor de implantes, através da administração de 40 µg/kg/dia de PTH (1,34), 3 vezes por semana, pelo período de 60 dias, em ratos (Lima et al., 2013).

Tao; et al.,2015, investigou os efeitos do PTH combinado a sinvastatina (SIM) na osseointegração de implantes em ratas ovariectomizadas (OVX). Doze semanas após a ovariectomia bilateral, todos os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos (controle; SIM; PTH; SIM+PTH) e receberam hastes de titânio revestidas com hidroxiapatita (HA). Os grupos que receberam PTH e SIM, receberam respectivamente PTH 1-34, 60 ug/kg, três vezes por semana e SIM 5mg/kg/dia por 12 semanas. Após avaliação todos os grupos aumentaram a formação de novos ossos ao redonda superfície das hastes de titânio e força de empurrão mas o grupo PTH + SIM mostrou os efeitos mais fortes na formação de novos vasos ossos e força biomecânica sugerindo, portanto, que a administração intermitente de PTH ou SIM sozinho tem um efeito para aumentar a neoformação óssea na superfície de implantes revestidos com HA na condição osteoporótica, e os efeitos aditivos da combinação PTH SIM na osseointegração de implantes em ratos OVX.

Rybaczek; et al., 2015, após a indução do diabetes mellitus em 40 ratas, os animais foram separados em grupos de diabéticos, diabéticos mais PTH, diabéticos tratado com insulina e diabéticos tratados com insulina mais PTH. Após uma semana, mini-implantes foram inseridos nas tíbias. Os animais receberam 60mg/kg de PTH ou solução salina. Após análise histomorfométrica, em ratos diabéticos nenhuma alteração da área óssea peri-implantar medular ou contato osso-implante (BIC) foram alcançados com ou sem tratamento com PTH. No entanto, os animais tratados com insulina não responderam de forma significativa ao PTH e relação à área óssea, concluindo que ratos diabéticos produziram uma condição incapaz de responder ao tratamento com PTH, mesmo quando a hiperglicemia foi controlada com insulina

Javed; et al., 2016, enfocando a suplementação com o PTH, avaliou 18 estudos onde o critério usado de evidências limitada apenas a estudos com animais (11 roedores, 4 cães e 3 em coelhos), de número de implantes colocados variando entre 20 e 80 implantes, mostrou que os resultados em 16 estudos com a suplementação

melhorou a formação de novos ossos e / ou BIC (contato osso-implante) em torno de implantes. Em um estudo sugere que os implantes recobertos com PTH melhoraram o BIC e o BA (área óssea). Um estudo não mostrou diferença significativa no BIC e na formação de novos ossos ao redor de implantes com a colocação de hidrogel de PTH.

O primeiro relato associando osteoporose e perda de massa óssea mandibular foi feito por Groen et al., em 1960, como consta em estudo de Chaim et al., 2016. Ainda neste estudo é relatado que na odontologia, a presença de porosidade na maxila e na mandíbula é fator de grande preocupação para os profissionais, interferindo em suas consultas. É a qualidade óssea que vai permitir a execução de determinados procedimentos reabilitadores bucais, como os implantes dentais. O autor complementa em seu estudo que a doença periodontal tem como fator etiológico primário a placa bacteriana que se aloja ao redor da coroa dos dentes próximo ao tecido gengival. A associação entre a osteoporose e a doença periodontal, está relacionada ao fato de ambas, serem condições patológicas que causam reabsorção óssea. A doença periodontal e a osteoporose possuem características e etiologias diferentes, mas ainda apresenta um fator em comum, a perda óssea. Alguns fatores de risco para a osteoporose estimulam a reabsorção do processo alveolar, como, o fumo, a deficiência de cálcio e vitamina D, nutrição inadequada, terapia de reposição hormonal, diabetes e hipertireoidismo. Além disso, fatores genéticos são importantes em ambas às doenças. A perda óssea causada pela osteoporose contribui para a progressão da doença periodontal e sua consequente perda de inserção. A alteração no equilíbrio entre reabsorção e formação óssea pode se manifestar mais cedo no osso alveolar do que na cortical dos ossos. Embora a patogênese da doença periodontal e osteoporose sejam diferentes, possuem fatores de risco bem comum, ou seja, o aumento da prevalência com a idade, fumo, certas doenças e medicamentos que podem interferir com a cicatrização. A osteoporose por outro lado, aumenta o risco para a doença periodontal e tem sido hipotetizado que esta enfermidade pode ocasionar uma diminuição da densidade do osso alveolar, tornando-o mais susceptível a reabsorção pelo efeito ou de coexistir ou subsequente inflamação ou infecção periodontal. Ainda que a osteoporose não inicie a doença periodontal, ela pode afetar o curso da doença, pela redução da densidade mineral óssea e massa do trabeculado ósseo oral. Ambas as doenças, são associadas em geral, com a idade avançada, sendo prevalente em pacientes apresentando mais de 35 anos e uma alta incidência nas décadas posteriores. Reddy, 2001, também foi citado pelo autor, quando refere que um paciente com histórico de perda de suporte do osso alveolar é um risco para a progressão de uma periodontite. Igualmente, um paciente com perda óssea sistêmica é fator de risco para a osteoporose.

Wang; Yeung, (2017), afirmou em estudo de revisão de literatura, que enxertos ósseos e biomateriais substituem o reparo de defeitos ósseo através de vários tipos de fatores de crescimento, tais como proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs),

hormônio paratireóideo (PTH) e plasma rico em plaquetas, em aloenxertos estruturais e substitutos sintéticos.

Medeiros; et al., 2018, em uma revisão sistemática com metanálise realizou estudo para avaliar a taxa de sobrevida dos implantes dentários em pacientes com osteoporose. Esse estudo seguiu requisitos do PRISMA / PICO e o risco de viés. Quinze estudos envolvendo 8859 pacientes e 29.798 implantes. O principal resultado da meta-análise indicou que houve diferença na taxa de sobrevivência do implante entre os pacientes com e sem osteoporose quer ao nível do implante ou ao nível do paciente. No entanto, para o desfecho secundário revelou uma diferença significativa na perda óssea marginal em torno de implantes entre pacientes com e sem osteoporose e um aumento na perda óssea peri-implantar foi observada no grupo com osteoporose.

4 DISCUSSÃO

O esqueleto é uma estrutura mineralizada, composta por células, vasos e cristais de hidroxiapatita. Os processos de diferenciação celular que constituem o esqueleto são regulados por genes, que primeiro estabelecem um padrão estrutural em forma de cartilagem e mesenquima e então é substituído por osso através da diferenciação dos osteoblastos (Wellik; Capecchi, 2003), que são células responsáveis pela mineralização da matriz óssea.

A literatura relata bons resultados com o uso das técnicas para o aumento do volume de tecido ósseo, entretanto, tais técnicas apresentam algumas limitações como a baixa previsibilidade no ganho de altura óssea e a necessidade de um significativo intervalo de tempo (cerca de 6 meses), entre o procedimento de reconstrução óssea e a colocação dos implantes. Dentro dos limites de nosso conhecimento, poucos estudos têm investigado abordagens para otimizar os resultados obtidos com os procedimentos de reconstrução óssea. Tais abordagens podem objetivar um aumento na velocidade de reparação e, conseqüentemente, uma diminuição do intervalo entre a reconstrução e a colocação de implantes.

Reparo ósseo é um processo pelo qual osso danificado, como após um trauma ortopédico, ou ainda após uma cirurgia, por exemplo, se recompõe. É um processo que envolve uma inter-relação de complexos eventos moleculares e celulares para formar novo osso. Em contraste com a remodelação que leva um longo período para se completar em sítios aleatórios pelo esqueleto, o reparo ocorre em um período mais curto e em um sítio específico, onde ocorreu a injúria. O processo de reparo basicamente recapitula a formação normal do osso durante a embriogênese, exceto pela inflamação, pelo limitado número de osteoprogenitores disponíveis, bem como pelo estímulo mecânico que influencia largamente a cicatrização óssea (Deschaseaux et al., 2009).

Imediatamente após a injúria, forma-se um coágulo sanguíneo, proteínas provenientes dos vasos e das células injuriadas iniciam uma série de eventos que levam à formação de uma rede de fibrina. Plaquetas formam agregados e interagem com a rede de fibrina para produzir coágulo sanguíneo, que efetivamente obstrui os vasos rompidos e interrompe o sangramento. Após alguns dias, ocorre a fibrinólise que dará espaço à formação de um novo tecido. Neutrófilos e macrófagos migram para o interior da ferida e, além de “limpar” a ferida, também liberam fatores de crescimento, que posteriormente promovem a migração, proliferação e diferenciação de células mesenquimais (Lindhe et al., 2010). No sítio onde houve a injúria, a nova formação óssea é iniciada pela condensação de células tronco mesenquimais capazes de se diferenciar em células osteogênicas (Deschaseaux et al., 2009; Arvidson et al., 2011). As células mesenquimais começam a proliferar e a depositar componentes da matriz no meio extracelular e um novo tecido, denominado tecido

de granulação, irá substituir o coágulo. O tecido de granulação eventualmente contém macrófagos e um grande número de células semelhantes aos fibroblastos, bem como numerosos vasos sanguíneos recém formados. A intensa síntese de componentes é chamada de fibroplasia e a formação de novos vasos é chamada de angiogênese. A combinação da fibroplasia e da angiogênese dá origem a um tecido conjuntivo provisório (Lindhe et al., 2010). Neste processo, ocorre a liberação de diversos mediadores químicos pró-inflamatórios como o fator de necrose tumoral (TNF- α), e interleucinas 1 e 6 dos agregados de plaquetas, células endoteliais e macrófagos. A transição para um tecido ósseo ocorre ao longo dos vasos sanguíneos, uma vez que células osteoprogenitoras migram e concentram-se nestes, transformando-se então em osteoblastos que produzem uma matriz de fibras colágenas que apresenta um modelo imaturo, o osteóide. O processo de mineralização inicia-se na sua porção central. Os osteoblastos continuam a depositar osteóide e algumas células ficam aprisionadas na estruturas mineralizadas, são os osteócitos. As trabéculas do osso imaturo é formada ao redor dos vasos e tornam-se espessas pela deposição contínua de osso imaturo, Os osteócitos são agrupados e os ósteons primários são organizados. O processo de formação inicial do osso é bastante rápido e dentro de poucas semanas todo o coágulo foi substituído pelo osso imaturo também denominado osso esponjoso primário. Os osso imaturo e seus ósteons primários são gradativamente substituídos por osso lamelar e osso medular e ósteons secundários, ocorrendo então a corticalização, através do processo de modelamento e remodelamento acima descrito.

Embora o osso esteja cicatrizado, os tecidos do sítio continuarão a se adaptar as demandas funcionais com o tempo (Lindhe et al., 2010). Osso comprometido pode formar-se em casos de perdas grandes de tecido ósseo, vascularização deficiente, ou associado com o decréscimo do número de osteoprogenitores com ocorre em pacientes idosos e diabéticos. E todos estes cenários, novas terapias que podem otimizar esse processo de cicatrização são importantes, como a utilização de doses intermitentes de PTH 1-34, por exemplo.

O PTH apresenta uma dupla ação sobre o tecido ósseo, de modo que o efeito deste hormônio depende da sua administração (Qin et al., 2004; Hock; Gera, 1992). Quando acontece fisiologicamente, há homeostase dos níveis de Ca. De forma contínua, observamos um aumento da reabsorção óssea (catabolismo), e intermitentemente, uma maior formação óssea (anabolismo) (Ejersted et al., 1993).

Os efeitos reabsortivos do PTH sobre o osso são atingidos pelas concentrações elevadas de hormônio, que resultam da estimulação das glândulas paratireóideas pela hipocalcemia. Assim, a reabsorção óssea completa uma alça de retroalimentação negativa que restaura o nível de cálcio plasmático ao normal (Raue et al., 2006).

O PTH é uma proteína de cadeia única, e contém 84 aminoácidos. A atividade biológica do PTH reside na porção N-terminal da molécula, dentro dos aminoácidos 1 a 27 (Deal; Gideon 2003; Madore et al., 2004). A região do 14 ao 34 do PTH contém a seqüência de ligação ao receptor da membrana celular nas células-alvo.

O regulador dominante da atividade da glândula paratireóide é o nível plasmático de cálcio.

O PTH é um hormônio produzido pela glândula paratireóide enquanto que o PTHrp (PTH related protein) é um homólogo parcial expresso por tecidos normais como o fígado e o osso. Esta homologia estrutural parcial está no interior das seqüências 1-13 e 34-39 destes polipeptídeos, e embora pequena, é responsável pela capacidade de ambas moléculas ligarem-se ao mesmo Receptor acoplado a proteína-G que possui sete domínios transmembrana (Datta; Abou-Samra, 2009).

As ações esqueléticas do PTH são complexas, uma vez que este hormônio pode estimular tanto formação óssea osteoblasto-dependente, quanto mediar reabsorção-osteoclasto dependente; sendo que o efeito depende do tipo de administração. A exposição intermitente leva a uma reação que aumenta a formação óssea, enquanto a administração contínua ou sua liberação fisiológica leva a reabsorção (Jilka, 2007; Silva et al., 2011).

Tradicionalmente, o PTH é conhecido como catabólico ao esqueleto humano, uma vez que sua principal função fisiológica é manter o nível de íons cálcio no sangue. A atividade do PTH é exercida através de um mecanismo indireto. O PTH se liga aos receptores nos osteoblastos fazendo com que expressem o RANKL (RANK ligante). O RANKL ativa receptores nas células pré-osteoclastos, fazendo com que elas se tornem osteoclastos multinucleados maduros. Os osteoblastos também produzem a Osteoprotegerina (OPG), por vezes denominado fator inibidor da osteoclastogênese, citocina que inibe a reabsorção óssea, ligando-se ao RANKL antes de este se ligar ao pré-osteoclastos, inibindo sua diferenciação em osteoclastos maduros (Guyton; Hall, 2011).

Os principais órgãos alvo do PTH são o fígado e os ossos (ell-Hajj et al., 1989). Embora alguns autores como Langub et al. (2001) e Dempster et al. (2005), sugeriram a presença do receptor para PTH em osteoclastos, a maior parte dos trabalhos considera que a contínua administração do PTH e PTHrp induz reabsorção pela ativação indireta de osteoclastos (Dempster et al., 2005). Chambers et al. (1985) demonstraram em experimento in vitro que quando osteoclastos são separados fisicamente de osteoblastos, os mesmos não respondem ao PTH, entretanto não existe consenso a esse respeito.

Receptores para PTH estão presentes nas membranas plasmáticas de osteoblastos e osteócitos (Sneddon et al., 2004). O PTH acelera a remoção do cálcio ósseo através de dois processos. O efeito inicial deste hormônio é rápido e consiste em estimular o processo denominado osteólise osteocítica (Talmage et al.,

1976). O PTH, ligado a receptores proteicos nas membranas plasmáticas dos osteócitos, ativa a bomba de cálcio, induzindo a rápida remoção de sais de fosfato de cálcio dos cristais ósseos amorfos, situados junto a essas células. O PTH estimula essa bomba mediante o aumento da permeabilidade do cálcio da fração do líquido ósseo na membrana osteocítica, o que permite difusão dos íons cálcio até as membranas celulares. Dessa forma, este processo faz com que o cálcio seja transferido do líquido canalicular do osso para os osteócitos e, então para o líquido extracelular (Tazawa et al., 2004; Krempien et al., 1978).

Um segundo efeito, de desenvolvimento mais lento, é estimular os osteoclastos a reabsorverem o osso maduro completamente mineralizado. Neste processo, tanto o cálcio quanto o fosfato são liberados para transferência para o líquido extracelular. A matriz orgânica do osso é hidrolisada pela atividade aumentada da colagenase, induzida pelo PTH, e das enzimas lisossomais. Osteoclastos não apresentam receptores para PTH, mas são indiretamente ativados por esse hormônio (Dempster et al., 2005; Lee et al., 1994). O PTH ativa receptores no osteoblasto, que estimula a secreção de RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). RANKL ativa o receptor RANK (receptor activator of nuclear factor Kappa-B) nos precursores de osteoclastos, promovendo diferenciação celular, maturação de osteoclastos imaturos e reabsorção óssea (Huang et al., 2004). O paratormônio aumenta inicialmente a borda ondulada do osteoclasto e a zona de reabsorção clara, que se desenvolve entre ele e o osso mineralizado. Em seguida, ocorre o aumento no tamanho dos osteoclastos, na síntese de ácido ribonucleico (RNA) e no número de osteoclastos (Yasuda et al., 1998).

Estudos in vitro e in vivo tem mostrado que a exposição intermitente ao PTH ou PTHrp aumenta a expressão de Runx2 em osteoblastos (Krishnan et al., 2003; Lozano et al., 2009, 2011; de Castro et al., 2012;). O Runx2 é um fator de transcrição que guia a diferenciação de progenitores mesenquimais à células de linhagem osteogênica e à osteoblastos bem como à manutenção da maturidade dos osteoblastos (Vaes, 2006). Além disso, a administração intermitente de PTH e PTHrp, aumenta a produção de osteocalcina, um fator diferenciador tardio (late osteoblast differentiation factor), que é detectado no plasma e é usado como um marcador de formação óssea (Stewart et al., 2000; Horwitz et al., 2003).

O potencial osteogênico do PTH tem sido mencionado a partir da década de 1920, com estudos de Bauer et al. (1929). Em 1932, Selye e Pugsley, demonstraram que extrato bovino de PTH injetado diariamente por 30 dias em ratos, promovia macroscopicamente osso mais denso, que no grupo controle. Os autores observaram maior número de osteoblastos, que produziam preenchimento medular do trabeculado ósseo. O fragmento de PTH humano (1,34) foi introduzido em 1971, por Potts et al., sendo relacionado, posteriormente, a um melhor turnover ósseo e crescimento trabecular estrutural, em pacientes idosos (Reeve et al., 1976). O PTH (1,34) foi aprovado pela US Food and Drug Administration (FDA) em 2002, para tratamento de pacientes com osteoporose e alto risco de fratura.

Horwitz et al. (2000) analisaram a osteoporose e PTH, em mulheres. Em seguida, o primeiro estudo com reparo de fraturas, em mulheres na pós-menopausa, foi publicado em 2010, demonstrando melhora na cicatrização de fraturas de radio não-operadas, tratadas com PTH (Aspenberg et al., 2010). Com relação a doença periodontal, Bashutski et al., em 2010, realizou o tratamento de 40 pacientes com periodontite crônica, utilizando administração de PTH e suplementação com cálcio oral e vitamina D, em conjunto com cirurgia a retalho, obtendo melhores resultados nos defeitos ósseos alveolares, em comparação ao placebo. Em um relato de caso, o mesmo autor em 2012, demonstrou o potencial do PTH, no tratamento de defeitos infra-ósseos severos. Skripitz iniciou os estudos com implantes em 2000 e 2001, em animais, onde o PTH promoveu melhor fixação mecânica.

Quando administrado em baixas doses e intermitentemente, o PTH estimula a formação óssea em humanos (Jilka 2007; Girotra et al., 2006). A resposta anabólica no osso pelo PTH é considerada uma cascata de sinalização. A ação do PTH é mediada pelo receptor de membrana celular do PTH tipo 1 (PTHr1), acoplado a proteína G (Rosenblatt et al., 1980). O PTH unido ao PTHr1 estimula as seguintes vias de sinalização, que levam a ativação de formação óssea osteoblástica:

a) Acoplado a proteína Gs: Ativação de adenilato ciclase, que catalisa a formação de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPc), a partir de trifosfato de adenosina (ATP), e subsequente produção de proteína cinase dependente de AMPc (PKA), podendo fosforilar diversas estruturas intracelulares, como proteínas necessárias para o aumento do transporte de íons cálcio e outros íons (Cranney et al., 2006).

b) Acoplado a proteína Gq: Ativação de proteína cinase C (PKC). A proteína Gq está envolvida na ativação da enzima fosfolipase C (PLC), que assim como a adenilato ciclase, participa na ativação de segundos mensageiros. Depois de ativada, ela degrada o fosfatidil inositol presente na membrana, em trifosfato de inositol e 1,2 diacilglicerol, que são segundos mensageiros envolvidos em respostas biológicas mediadas por esta proteína, aumentando a atividade de PKC (Yang et al., 2007).

Em cultura, o PTH, tendo o AMPc como segundo mensageiro, causa um aumento no número de osteoblastos, inibindo sua taxa de apoptose em 80 a 90%. O PTH ativa uma via anti-apoptose, envolvendo a sinalização da PKA, e subsequente fosforilação e inativação da proteína apoptótica Bad. Além disso, aumenta a transcrição de um gene de sobrevivência, chamado Bcl-2 (Bellido et al., 2003; Krishnan et al., 2003).

Em ratos, Alkhiary et al., 2005, administraram PTH (1,34) por 4 semanas, e também relataram diminuição da apoptose de osteoblastos, e maior formação óssea. Um estudo de Skripitz et al. (2005) mostrou que o PTH parece ter um efeito de anti-reabsorção óssea, por agir na estimulação de osteoblastos. Injeções de PTH aumentam a diferenciação de células osteoprogenitoras em osteoblastos (Skripitz; Aspenberg, 2004). Marx, em 2007, relatou aumento de função, atividade e turnover

dos osteoblastos e osteoclastos, resultando em maior espessura cortical e trabecular, bem como massa e densidade óssea.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que PTH aumenta a expressão de Runt-related transcription factor 2 (Runx2), que é um fator de transcrição associado com diferenciação de osteoblastos, a partir de células mesenquimais (de Castro et al., 2012; Lozano et al., 2011; Alonso et al., 2008).

Há evidências de que o PTH pode interagir com células de revestimento nas superfícies ósseas, o que explicaria o aumento precoce de formação óssea após tratamento com este hormônio (Dobnig; Turner, 1995).

Os níveis plasmáticos de fosfatase alcalina e osteocalcina (marcadores de formação óssea) são frequentemente aumentados pelo PTH. Estas ações anabólicas são mediadas por aumentos locais nos fatores de crescimento semelhante a insulina e nos fatores de crescimento transformantes, induzidos pelo PTH (Bikle; Wang, 2012). O fator de crescimento semelhante a insulina (IGF) é conhecido por exercer funções anabólicas no tecido ósseo. Estudos *in vivo* (Watson et al., 1995) e *in vitro* (Linkhart; Mohan, 1989) tem demonstrado que o tratamento intermitente com PTH induz um aumento na expressão de IGF em osteoblastos, em ratos e camundongos. Em mulheres pós-menopausa, tratadas com PTH, também foi observado maior formação óssea, com ações anabólicas da IGF (Ma et al., 2006). Resumindo, a interação IGF-PTH regula atividade e proliferação osteoblástica, bem como afeta a taxa de sobrevivência dessas células (Canalis, 1980).

O paratormônio é considerado mais efetivo quando comparado a outros inibidores de reabsorção óssea, como o alendronato, residronato, etidronato e raloxifeno (Neer et al., 2001). Relatou-se, ainda, que o PTH (1-34) não aumenta a incidência de tumores e não apresenta efeitos mutagênicos ou tóxicos (Morley et al., 1997; Mohan et al., 2000) ou qualquer efeito colateral, dados estes confirmados por estudos envolvendo aproximadamente 1000 pacientes tratados com PTH (1-34) por 3 anos (Horwitz et al., 2000).

O efeito osteogênico do PTH depende da dose, frequência de administração e duração do tratamento. Em estudos laboratoriais, têm sido aplicadas injeções subcutâneas de PTH de 5 a 200 µg/kg/dia, ocorrendo geralmente um aumento da massa óssea e resistência biomecânica. Administração de doses menores que 10 µg/kg/dia demonstram resultados conflitantes (Kimmel et al., 1993; Lane et al., 1995; Shen et al., 1992). Em humanos, a dose ideal no tratamento da osteoporose é de 20 µg/dia de PTH por pessoa. Os estudos clínicos utilizam aplicações diárias de 20 µg (Neer et al., 2001) ou 40 µg (Body et al., 2002) de PTH(1-34) (valores em torno de 0,3 a 0,7 µg/kg/dia). Com relação a frequência e duração do tratamento, apesar da resposta anabólica no osso, demandar uma administração pulsátil, injeções diárias não são necessárias. Em modelos em animais de osseointegração de implantes, aplicações 3 a 5 vezes semanais, por no mínimo 30 dias, têm sido preconizadas (Almagro et al., 2013; Corsini et al., 2008).

Um estudo avaliando injeções de PTH (1-34) em ratos jovens e idosos mostrou que esta substância exerce um intenso efeito osteogênico, aumentando a quantidade de tecido ósseo ao redor dos implantes de titânio (Mair et al., 2009). Em 2007, Abe et al. reportaram que o PTH (1-34), administrado numa dosagem de 40 ug/kg/dia, aumentou a velocidade de reparação de enxertos ósseos utilizados para fusão espinal em ratos. Hashimoto et al. (2007) avaliaram, em ratos, o efeito de duas doses de PTH (1-34) (10 versus 100 ug/kg/dia) num modelo de extensa reconstrução de tibia com enxertos ósseos transplantados de animais isogênicos. Os autores reportaram um efeito positivo (diretamente proporcional a concentração) do PTH (1-34) na massa óssea do enxerto. Apesar destes interessantes achados, os estudos em animais têm utilizado dosagens baseadas nos estudos de carcinogênese em ratos (Vahle et al., 2002; Jollette et al., 2006), as quais são cerca de 100 a 200 vezes mais altas que as doses utilizadas clinicamente em humanos. Os estudos clínicos têm utilizado aplicações diárias de 20ug (Neer et al., 2001) ou 40ug (Body et al., 2002) de PTH (1-34) (valores em torno de 0,3 a 0,7 ug/kg/dia).

O hormônio paratireóideo (PTH) tem sido muito estudado por suas propriedades mostradas no tratamento da osteoporose (Neer et al., 2001; Arita et al., 2004; Murray et al., 2005). O PTH é o maior regulador do metabolismo de cálcio e fosfato no organismo e controla, por meio de remodelação óssea, o fluxo desses minerais nos ossos e rins (Schwarz 1993; Schwarz et al., 1994). Administrado de maneira contínua promove reabsorção óssea, porém, seu uso intermitente é altamente anabólico para esse tecido, favorecendo a reparação (Locklin et al., 2003; Kanzawa et al., 2000) do tecido ósseo. Estudos na área odontológica revelaram que a administração intermitente de PTH (1-34) diminui significativamente a perda óssea promovida pela periodontite induzida por ligaduras em ratos normais (Barros et al., 2003) e ratas ovariectomizadas (Marques et al., 2005). Shirota et al. (2003) avaliaram o efeito do hormônio paratireoideano no tecido ósseo após a colocação de implantes de titânio em tíbias de ratas ovariectomizadas. Seus achados sugerem que a aplicação intermitente de PTH (1-34) pode prevenir a reabsorção óssea trabecular ao redor de implantes, assim como adicionar um volume ósseo perdido após a ovariectomia. Um estudo de Skripitz et al. (2005) mostrou que o PTH parece ter um efeito por agir na estimulação de osteoblastos. Também é considerado mais efetivo no tratamento da osteoporose quando comparado a inibidores de reabsorção óssea como o alendronato, residronato, etidronato e raloxifeno (Neer et al., 2001). Relatou-se, ainda, que o PTH (1-34) não aumenta a incidência de tumores e não apresenta efeitos mutagênicos ou tóxicos (Morley et al., 1997; Mohan et al., 2000; Neer et al., 2001) ou qualquer efeito colateral, dados estes confirmados por estudos envolvendo aproximadamente 1000 pacientes tratados com PTH (1-34) por 3 anos (Horwitz et al., 2000).

Na implantodontia, as exigências biomecânicas, bioquímicas, funcionais e estéticas do material implantado são fundamentais para garantir o sucesso clínico a longo prazo. Os diferentes materiais, forma, comprimento, diâmetro, tratamento de

superfície do implante e revestimentos foram propostos para melhorar o desempenho clínico, para que os dentistas possam agora escolher entre mais de 1300 tipos de implantes. Tipos de células, tecidos, fatores de crescimento e citocinas estão envolvidos de forma coordenada durante as fases inflamatória, de formação e remodelação da cicatrização óssea. Isso significa que a osseointegração deve ser considerada não como uma reação exclusiva a um material de implante específico, mas como a expressão do potencial regenerativo básico endógeno do osso. Além disso, os fatores mecânicos e biológicos envolvidos no processo de cicatrização do osso são certamente afetados pela osteoporose senil e pós-menopausa implicando em importantes consequências no sucesso clínico dos implantes dentários endósseos. Em particular, as condições morfológicas e metabólicas sistêmicas não são favoráveis à estabilidade primária, fixação biológica e osseointegração final. Se o reparo da fratura é prejudicado em pacientes idosos e osteoporóticos, permanece uma questão em aberto, mas a osteoporose apenas influencia a consolidação da fratura. Muitos clínicos e pesquisadores observaram que a osseointegração de biomateriais é mais lenta em indivíduos com osteoporose, com um aumento na taxa de falhas de próteses em cirurgias ortopédicas. O remodelamento ósseo é um processo complexo que envolve não apenas interações entre células de linhagem osteoblástica e proteínas da matriz óssea, mas também uma variedade de fatores regulatórios sistêmicos e locais. As células do osso coordenam sua proliferação e atividades pela expressão e resposta a hormônios (PTH), e citocinas (IGFs, TGF-B1, FGF, BMP, EGF, PDGF, etc.). Além disso, as células ósseas e, em particular, os osteócitos, são sensíveis à carga mecânica e responde a ela pela proliferação, síntese de matriz e produção da citocina, NO, PGE2 e outra expressão do fator de crescimento. A capacidade não apenas de expressar fatores estimuladores ósseos, mas tbem a capacidade celular de reagir a esses fatores, pode se alterar com o aumento da idade e das alterações hormonais. A capacidade dos osteoblastos em proliferar em resposta a fatores osteotrópicos sistêmicos ou localmente liberados diminuiu ao estimular osteoblastos de doadores de 61 a 70 anos com paratormônio, hormônio de crescimento e calcitonina, TGF-B1, IGF-1, PDGF. A diminuição da resposta ao PTH em pacientes com osteoporose e idosos, em comparação com indivíduos mais jovem, também foi encontrada para a resposta ao AMPc (adenosina monofosfato cíclico). Todos esses aspectos podem levar ao desequilíbrio entre a reabsorção óssea e consequente diminuição da osseointegração do implante e, conseqüentemente, da estabilidade mecânica (F Marco et al., 2005).

A vascularização é de importância crítica para o processo osteogênico. O processo de diferenciação tecidual é estritamente dependente da vascularização tecidual e a ossificação está intimamente relacionada à revascularização do tecido diferenciador. A angiogênese, formação de novos vasos a partir da vasculatura preexistente, é prejudicada com o envelhecimento. Atualmente, é universalmente reconhecido que a osteoporose e o envelhecimento estão associados a um aumento espontâneo de citocinas pró-inflamatórias, enquanto os níveis de fatores de formação óssea estão diminuídos. A diminuição da capacidade dos osteoblastos

islados do osso osteoporótico em proliferar em respostas a fatores osteotrópicos sistêmicos ou localmente libertados (PTH, hormônio do crescimento, calcitonina, TGF-B1, IGF1, PDGF) foi observada (Pfeilschifter et al., 1993; Wong et al., 1994). Também observadas em diferentes estudos in vivo pela diminuição do volume ósseo trabecular e outros parâmetros histomórfométricos estáticos e dinâmicos, bem como do contacto osso-implante (Fini et al., 1997; 2001; 2004; Rocca et al., 2001; Giavaresi et al., 2001; Nicoli et al., 2002, 2004).

As alterações no complexo maxilo-mandibular podem ser observadas através de exames rotineiramente utilizadas na prática do cirurgião dentista. Por meio de radiografias panorâmicas já é possível observar o trabeculado ósseo e diagnosticar sinais precoces de perdas ósseas sugerindo a osteoporose, por exemplo. A osteoporose é uma doença osteometabólica caracterizada pela taxa de reabsorção óssea maior que a de formação, ocorrendo perda de tecido ósseo e deterioração da microarquitetura com conseqüente fragilidade óssea e suscetibilidade a fraturas, segundo Heaney (1998) citado em estudo de Chaim; et al. (2016).

Chaim; et al. (2016) também relata que a perda de dentes naturais e dores na gengiva podem ser sintomas de osteoporose. Sugere também que a perda óssea pode se apresentar com grande variação entre indivíduos, embora ossos com características trabeculares são afetados mais precocemente e severamente do que outros ossos do corpo e algumas mudanças estruturais mais comuns são a redução do trabeculado ósseo em tamanho e número e ainda o afinamento da região cortical mandibular de acordo com os autores Benson, Prihoda, Glass (1991); Baxter, Fattore, (1993), citados no seu estudo. E ainda complementa alertando o profissional da odontologia para que preste muita atenção a esses sintomas, pois a osteoporose dificilmente é diagnosticada, a não ser pela presença de fraturas.

O exame de densitometria óssea é o que mais fornece informações para o diagnóstico e o acompanhamento da osteoporose, sendo considerado padrão ouro entre os diversos métodos de imagens utilizados como a tomografia e a análise de ativação de nêutrons. Também podem ser importantes exames de sangue e urina.

Do ponto de vista laboratorial, os principais testes são os de dosagens de cálcio e fósforo séricos e urinários. Esses constituem o elemento básico de diagnóstico de qualquer doença osteometabólica.

Assim, o PTH é um hormônio de extrema importância para a sobrevivência do osso, longevidade dos implantes e tecidos perimplantares. Além disso, a eficácia da suplementação de PTH para as áreas ao redor dos implantes osseointegrados, bem como nos enxertos autógenos, mostram resultados promissores e de alta efetividade para a preservação e manutenção do osso e implantes.

5 CONCLUSÃO

Dentro dos limites deste estudo pode-se concluir:

- a) que o PTH é um hormônio de extrema importância para a sobrevivência do osso, longevidade dos implantes e tecidos perimplantares, sendo relevante obter conhecimento a respeito da ação deste hormônio no tecido ósseo para que sejam observados os níveis séricos mais equilibrados do seu metabolismo;
- b) a eficácia da suplementação de PTH para as áreas ao redor dos implantes osseointegrados, bem como nos enxertos autógenos, mostram resultados promissores e de alta efetividade para a preservação e manutenção do sistema osso – implante.

Mesmo assim, mais estudos são necessários para avaliar a eficácia em humanos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADELL R, LEKHOLM U, ROCKLER B, BRANEMARK. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. **Int J Oral Surg.** 1981 Dec;10(6):387- 416.

ALONSO V, DE GORTÁZAR AR, ARDURA JA, ANDRADE-ZAPATA I, ALVAREZ-ARROYO MV, Esbrit P. Parathyroid hormone-related protein (107-139) increases human osteoblastic cell survival by activation of vascular endothelial growth factor receptor-2. **J Cell Physiol.** 2008 Dec;217(3):717-27.

ALMAGRO MI, ROMAN-BLAS JA, BELLIDO M, CASTAÑEDA S, CORTEZ R, HERRERO-BEAUMONT G. PTH [1-34] enhances bone response around titanium implants in a rabbit model of osteoporosis. *Clin Oral Implants Res.* 2013 Sep; 24(9):1027-34
ARAÚJO, M; LUBIANA, N. Características dos tecidos perimplantares. **Rev Periodontia**, Espírito Santo, v.18, n.04, 8 – 13, 2008.

ARAÚJO, M; LUBIANA, N. Características dos tecidos perimplantares. **Rev Periodontia**, Espírito Santo, v.18, n.04, 8 – 13, 2008.

ARITA S, IKEDA S, SAKAI A, OKIMOTO N, AKAHOSHI S, NAGASHIMA M, NISHIDA A, ITO M, NAKAMURA T. Human parathyroid hormone (1-34) increases mass and structure of the cortical shell, with resultant increase in lumbar bone strength, in ovariectomized rats. **J Bone Miner Metab.** 2004;22(6):530-40.

ARNAUD CD, JR., TENENHOUSE AM, RASMUSSEN H. Parathyroid hormone. **Annu Rev Physiol.** 1967, 29:349-72.

ASPENBERG P, GENANT HK, JOHANSSON T, NINO AJ, SEE K, KROHN K, GARCÍA- HERNÁNDEZ PA, RECKNOR CP, EINHORN TA, DALSKY GP, MITLAK BH, FIERLINGER A, LAKSHMANAN MC . Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with +distal radial fractures. **J Bone Miner Res.** 2010 Feb;25(2):404-14.

BA J, BROWN D, FRIEDMAN PA. Calcium-sensing receptor regulation of PTH-inhibitable proximal tubule phosphate transport. **Am J Physiol Renal Physiol.** 2003 Dec;285(6):1233-43.

BASHUTSKI JD, EBER RM, KINNEY JS, BENAVIDES E, MAITRA S, BRAUN TM, GIANNOBILE WV, MCCAULEY LK. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. **N Engl J Med.** 2010 Dec 16;363(25):2396-405.

BASHUTSKI JD, KINNEY JS, BENAVIDES E, MAITRA S, BRAUN TM, GIANNOBILE WV, MCCAULEY LK, EBER RM. Systemic teriparatide administration promotes osseous regeneration of an intrabony defect: a case report. **Clin Adv Period.** 2012, 2(2); 66- 71.

BAUER W, AUB JC, ALBRIGHT F. Studies of calcium and phosphorus metabolism: V. A study of the bone trabeculae as a readily available reserve supply of calcium. **J Exp Med.** 1929 Jan;49(1):145-62.

BIKLE DD, WANG Y. Insulin like growth factor-I: a critical mediator of the skeletal response to parathyroid hormone. **Curr Mol Pharmacol.** 2012 Jun;5(2):135-42.

BELLIDOT,ALI AA,PLOTKIN LI,FU Q,GUBRIJ I,ROBERSON PK,WEINSTEIN RS,O'BRIEN CA, MANOLAGAS SC, JILKA RL. Proteasomal degradation of Runx2 shortens parathyroid hormone-induced anti-apoptotic signaling in osteoblasts. A putative explanation for why intermittent administration is needed for bone anabolism. **J Biol Chem.** 2003 Dec 12;278(50):50259-72.

BODY JJ, GAICH GA, SCHEELE WH, A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab.** 2002; 87: 4528–35.

BONEWALD, LF. Osteocytes as multifunctional cells. **J. Musculoskelet. Neuronal Interact.** 2006; 6:331–3.

BONEWALD, LF. Osteocyte messages from a bony tomb. **Cell Metab.** 2007; 5:410–11.

BONEWALD LF . The amazing osteocyte. **J Bone Miner Res.** 2011; 26:229–38.

BUSER D, DULA K, BELSER UC, HIRT HP, BERTHOLD H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. II. Surgical procedure in the mandible. **Int J Periodontics Restorative Dent** 1995;15(1):10-29.

BUSER D, DULA K, HIRT HP, SCHENK RK. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: a clinical study with 40 partially edentulous patients. **J Oral Maxillofac Surg.** 1996;54(4):420-32; discussion 32-3.

BRÅNEMARK PI. OSSEOINTEGRATION AND ITS EXPERIMENTAL BACKGROUND. **J Prosthet Dent.** 1983; 50:399.

BRANEMARK PI, HANSSON BO, ADELL R, BREINE U, LINDSTROM J, HALLEN O, OHMAN A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. **Scand J Plast Reconstr Surg. Suppl.** 1977;16:1-132.

BROMMAGE R, HOTCHKISS CE, LEES CJ, STANCILL MW, HOCK JM, JEROME CP. Daily treatment with human recombinant parathyroid hormone-(1-34), LY333334, for 1 year increases bone mass in ovariectomized monkeys. **J Clin Endocrinol Metab.** 1999 Oct;84(10):3757-63.

BROWN EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium- sensing receptor. **Am J Med.** 1999 Feb;106(2):238-53.

CANALIS E. Effect of insulinlike growth factor I on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. **J Clin Invest.** 1980 Oct;66(4):709-19.

CARVALHO, R; et al.. The Surgical Patient. Part II . **Rev Cir. Traumat. Buco – Maxilo- Fac**, Camaragibe, v.11, n.1, 9- 12, 2011.

CHAIM, A; et al.. Alterações do complexo maxilo-mandibular na osteoporose: revisão de literatura. **Rev Uningá**, Maringá, v. 49, 79-84, 2016.

CHAN HL AND MCCAULEY LK. Parathyroid Hormone Applications in the Craniofacial skeleton. **J Dent Res** 92 2013;(1):18-25.

CHEN, Y; et al.. Intermittent parathyroid hormone improve bone microarchitecture of he mandible and femoral head in ovariectomized rats. **BMC Musculoskeletal Disorders**, Taiwan, 18, 171, 2017.

CORSINI MS, FARACO FN, CASTRO AA, ONUMA T, SENDYK WR, SHIBLI JA. Effect of systemic intermittent administration of human parathyroid hormone(rhPTH[1-34]) on the resistance to reverse torque in rabbit tibiae. **J Oral Implantol.** 2008;34(6):298-302.

CRANNEY A , PAPAIOANNOU A, ZYTARUK N, HANLEY D, ADACHI J, GOLTZMAN D, MURRAY T, HODSMAN A. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. **CMAJ.** 2006 July; 175(1): 52–9.

DAUGAARD H, ELMENGAARD B, ANDREASSEN TT, LAMBERG A, BECHTOLD JE, SOBALLE K. Systemic intermittent parathyroid hormone treatment improves osseointegration of press-fit inserted implants in cancellous bone. **Acta Orthop.** 2012 Aug;83(4):411-9.

DATTA NS, ABOU-SAMRA AB. PTH and PTHrP signaling in osteoblasts. *Cell Signal.* 2009;21:245–54.

DEAL C, GIDEON J. Recombinant human PTH 1-34 (Forteo): an anabolic drug for osteoporosis. **Cleve Clin J Med.** 2003 Jul;70(7):585-6, 589-90, 592-4.

DE CASTRO LF, LOZANO D, DAPÍA S, PORTAL NÚÑEZ S, CAEIRO JR, GÓMEZ BARRENA E, et al. Role of the N and C terminal fragments of parathyroid hormone related protein as putative therapies to improve bone regeneration under high glucocorticoid treatment. **Tissue Eng. Part A.** 2010;16:1157–68.

DEMPSTER DW, HUGHES-BEGOS CE, PLAVETIC-CHEE K, BRANDAO-BURCH A, COSMAN F, NIEVES J, NEUBORT S, LU SS, IIDA-KLEIN A, ARNETT T, LINDSAY R. Normal human osteoclasts formed from peripheral blood monocytes express PTH type 1 receptors and are stimulated by PTH in the absence of osteoblasts. **J Cell Biochem.** 2005 May 1;95(1):139-48.

DESCHASEAUX F, SENSÉBÉ L, HEYMANN D. Mechanisms of bone repair and regeneration. **Trends Mol Med.** 2009;15:417–29.

DOBNIG H, TURNER RT. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. **Endocrinology**. 1995 Aug;136(8):3632-8.

EJERSTED C, ANDREASSEN TT, OXLUND H, JØRGENSEN PH, BAK B, HÄGGBLAD J, TØRRING O, NILSSON MH. Human parathyroid hormone (1-34) and (1-84) increase the mechanical strength and thickness of cortical bone in rats. **J Bone Miner Res**. 1993 Sep;8(9):1097-101.

ERIKSEN EF. Cellular mechanisms of bone remodeling **Rev Endocr Metab. Disord**. 2010;11:219–27.

ESPOSITO M, HIRSCH JM, LEKHOLM U, THOMSEN P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. **Eur J Oral Sci**. 1998 Jun; 106(3):721-64.

EVERTS V, DELAISSÉ JM, KORPER W, JANSEN DC, TIGCHELAAR-GUTTER W, SAFTIG P, BEERTSEN W. The one lining cell: its role in cleaning Hows ip's lacunae and initiating bone formation. **J Bone Miner. Res** 2002;17:77–90.

FRIEDL, G., TURNER, R.T., EVANS, G.L. & DOBNIG, H. Intermittent parathyroid hormone (pth) treatment and age-dependent effects on rat cancellous bone and mineral metabolism. **J Orthop Res**. 2007; 25: 1454–64.

FROLIK CA, BLACK EC, CAIN RL, SATTERWHITE JH, BROWN-AUGSBURGER PL, SATO M, et al . Anabolic and catabolic bone effects of human parathyroid hormone (1–34) are predicted by duration of hormone exposure. **Bone**. 2003;33:372–9.

GIROTRA M, RUBIN MR, BILEZIKIAN JP. The use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. **Endocr Metab Disord**. 2006 Jun; 7(1-2):113-21.

GUYTON & HALL. **Tratado de fisiologia médica** 12edition, Rio de Janeiro; 2011:1009- 10

GRACITELLI, M; et al.. Paratormônio e Osteoporose: Encontrando o fio da meada. Bases Fisológicas para Utilização de PTH no Tratamento da Osteoporose. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 46, n.3, 2002.

HADJIDAKIS D J; ANDROULAKIS I I. Bone remodeling. Ann. **N.Y. Acad. Sci**. 2006; 1092:385-96.

HARPER RP, FUNG E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone PTHrp (1-34). **J Oral Maxillofac Surg**. 2007;65:573-80.

HASHIMOTO T, SHIGETOMI M, OHNO T, MATSUNAGA T, MURAMATSU K, TANAKA H, SUGIYAMA T, TAGUCHI T. Sequential treatment with intermittent low-dose human parathyroid hormone (1-34) and bisphosphonate enhances large-size

skeletal reconstruction by vascularized bone transplantation. **Calcif Tissue Int.** 2007; 81(3):232-9.

HAUGE ME, QVESEL D, ERIKSEN EF, MOSEKILDE L AND MELSEN F. Cancellous Bone Remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. **J Bone Miner Res.** 2001;16(9):1575-82.

HOARE SR, GARDELLA TJ, USDIN TB. Evaluating the signal transduction mechanism of the parathyroid hormone 1 receptor. Effect of receptor-G-protein interaction on the ligand binding mechanism and receptor conformation. **J Biol Chem.** 2001; 276(11):7741-53.

HOCK JM, Gera I. Effects of continuous and intermittent administration and inhibition of resorption on the anabolic response of bone to parathyroid hormone. **Bone Miner Res.** 1992 Jan; 7(1):65-72.

HODSMANAB, BAUERDC, DEMPSTERD, DIANL, HANLEYDA, HARRIS ST. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. **Endocr Rev.** 2005;26:688–703.

HORWITZ MJ, TEDESCO MB, GUNDBERG C, GARCIA-OCAÑA A, STEWART AF. Short-term, high-dose parathyroid hormone-related protein as a skeletal anabolic agent for the treatment of postmenopausal osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab.** 2000; 88:569– 75.

HUANG JC, SAKATA T, PFLEGER LL, BENCSIK M, HALLORAN BP, BIKLE DD, NISSENSON RA. PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. **J Bone Miner Res.** 2004;19:235–44.

RUBIN MR, COSMAN F, LINDSAY R AND BILEZIKIAN JP. The Anabolic Effects of Parathyroid Hormone. **Osteoporos Int.** 2003;13:267-77.

JAVED, F; et al.. Efficacy of parathyroid hormone supplementation on the osseointegration of implants: a systematic review. **Clin Oral Invest**, 20, 649 – 658, 2016.

JILKA RL. (2007) Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. **Bone.** 2007; 40:1434–46.

JILKA RL, WEINSTEIN RS, BELLIDO T, ROBERSON P, PARFITT AM, MANOLAGAS SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. **J Clin Invest.** 1999;104:439-46.

KHOSLA S, BURR D, CAULEY J, DEMPSTER DW, EBELING PR, FELSENBURG D et al. American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. **J Bone Miner Res.** 2007 Oct;22(10):1479-91.

KIM CH, TAKAI E, ZHOU H, VON STECHOW D, MÜLLER R, DEMPSTER DW, GUO XE. Trabecular bone response to mechanical and parathyroid hormone

stimulation: the role of mechanical microenvironment. **J Bone Miner Res.** 2003 Dec;18(12):2116-25.

KIMMEL DB, BOZZATO RP, KRONIS KA, COBLE T, SINDREY D, KWONG P, RECKER RR. The effect of recombinant human (1-84) or synthetic human (1-34) parathyroid hormone on the skeleton of adult osteopenic ovariectomized rats. **Endocrinology.** 1993 Apr; 132(4):1577-84.

KLOEN P, DI PAOLA M, BORENS O, RICHMOND J, PERINO G, HELFET DL, GOUMANS MJ. BMP signaling components are expressed in human fracture callus. **Bone.**2003;33:362–71.

KREMPIEN B, FRIEDRICH E, RITZ E. Effect of PTH on osteocyte ultrastructure. **Adv Exp Med Biol.** 1978; 103:437–450.

KRISHNAN V, MOORE TL, MA YL, HELVERING LM, FROLIK CA, VALASEK KM, et al. PTH bone anabolic action requires Cbfa1/Runx2-dependent signaling. **Mol Endocrinol.** 2003; 17:423–35.

KUCHLER U, LUVIZUTO ER, TANGL S, WATZEK G, GRUBER R. Short-term teriparatide delivery and osseointegration: a clinical feasibility study. **J Dent Res.** 2011a Aug; 90(8):1001-6.

KUCHLER U, SPILKA T, BARON K, TANGL S, WATZEK G, GRUBER R. Intermittent parathyroid hormone fails to stimulate osseointegration in diabetic rats. **Clin Oral Implants Res.** 2011b May; 22(5):518-23.

LANE NE, THOMPSON JM, STREWLER GJ, KINNEY JH. Intermittent treatment with human parathyroid hormone (hPTH[1-34]) increased trabecular bone volume but not connectivity in osteopenic rats. **J Bone Miner Res.** 1995 Oct; 10(10):1470-7.

LEE C, GARDELLA TJ, ABOU-SAMRA AB, NUSSBAUM SR, SEGRE GV, POTTS JT JR, KRONENBERG HM, JÜPPNER H. Role of the extracellular regions of the parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor in hormone binding. **Endocrinology.** 1994 Oct; 135(4):1488-95.

LIAN JB , STEIN GS, JAVED A, VAN WIJNEN AJ, STEIN JL, MONTECINO M, HASSAN MQ, GAUR T, LENGNER CJ, YOUNG DW. Networks and hubs for the transcriptional control of osteoblastogenesis. **Rev Endocr Metab Disord.** 2006;7:1–16.

LIMA LL, CÉSAR NETO JB, CAYANA EG, NOCITI FH JR, SALLUM EA, CASATI MZ. Parathyroid hormone (1-34) compensates the negative effect of smoking around implants. **Clin Oral Implants Res.** 2013 Sep; 24(9):1055-9.

LINDHE J, LANG NP, KARRING T. **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral** 55ª edição; Rio de Janeiro, Guanabara Koogan; 2010: 48-65

LINDSAY R, COSMAN F, ZHOU H, BOSTROM MP, SHEN VW, CRUZ JD, et al. A novel tetracycline labeling schedule for longitudinal evaluation of the short-term effects of anabolic therapy with a single iliac crest bone biopsy: early actions of teriparatide. **J Bone Miner Res.** 2006; 21:366–73.

LINKHART TA, MOHAN S. Parathyroid hormone stimulates release of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-II from neonatal mouse calvaria in organ culture. **Endocrinology.** 1989 Sep; 125(3):1484-91.

LIU F, KOHLMEIER S, WANG CUN-YU. Wnt signaling and skeletal development. **Cell Signal.** 2008; 20:999-1009

LOZANO D, FERNÁNDEZ-DE-CASTRO L, PORTAL-NÚÑEZ S, LÓPEZ-HERRADÓN A, DAPÍA S, GÓMEZ-BARRENA E, ESBRIT P. The C-terminal fragment of parathyroid hormone-related peptide promotes bone formation in diabetic mice with low-turnover osteopaenia. **Br J Pharmacol.** 2011 Mar; 162(6):1424-38.

MA YL, ZENG Q, DONLEY DW, STE-MARIE LG, GALLAGHER JC, DALSKY GP, MARCUS R, ERIKSEN EF. Teriparatide increases bone formation in modeling and remodeling osteons and enhances IGF-II immunoreactivity in postmenopausal women with osteoporosis. **J Bone Miner Res.** 2006 Jun; 21(6):855-64.

MADORE GR, SHERMAN PJ, LANE JM. Parathyroid hormone. **J Am Acad Orthop Surg.** 2004 Mar-Apr; 12(2):67-71.

MAIR B, TANGL S, FEIERFEIL J, SKIBA D, WATZEK G AND GRUBER R. Age related efficacy of parathyroid hormone on osseointegration in the rat. **Clin Oral Impl. Res.** 2009; 20:400-5.

MARCO, F; et al.. Peri-impant osteogenesis in health and osteoporosis. **Micron,** Bologna, 36, 630 – 644, 2005.

MARX R E . Epamidronato and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A Growing epidemic. **J Oral Maxillofac Surg.** 2003; 61:1115-8.

MARX RE. Bone and bone graft healing. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am.** 2007 Nov; 19(4): 455-66.

MEDEIROS, F; et al.. Dental implants in patients with osteoporosis: a systematic review with meta-analysis. **Int. J. Oal Maxillofac. Surg.**, São Paulo, 47, 480-491, 2018.

MOHAN S, KUTILEK S, ZHANG C, SHEN HG, KODAMA Y, SRIVASTAVA AK, WERGEDAL JE, BEAMER WG, BAYLINK DJ. Comparison of bone formation responses to parathyroid hormone(1-34), (1-31), and (2-34) in mice. **Bone.** 2000 Oct; 27(4):471-8.

NAKASHIMA K ET AL. The novel zinc finger-containing transcription factor Osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. **Cell.** 2002;108, 17–29.

NEER RM, ARNAUD CD, ZANCHETTA JR, PRINCE R, GAICH GA, REGINSTER JY, HODSMAN AB, ERIKSEN EF, ISH-SHALOM S, GENANT HK, WANG O, MITLAK BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. **N Engl J Med**. 2001 May 10; 344(19):1434-41.

OTTO F, LUBBERT M, STOCK M. Upstream and downstream targets of RUNX proteins. **J Cell Biochem**. 2003;89:9–18.

PARAGUASSU, G; et al.. Alterações Ósseas e do Sistema Estomatognático associadas a doenças endócrino metabólicas. **Rev Cubana de Estomatologia**, Bahia, v. 50, n. 4, 422-435, 2013.

PEREZ, R; et al.. Therapeutically relevant aspects in bone repair and regeneration. **Materials Today**, London, v.18, n.10, 573-589, 2015.

PIATTELLI A, PONTES AEF, DEGIDIC M, IEZZIA G. Histologic studies on osseointegration: Soft tissues response to implant surfaces and components. A review. **Dent Mat**. 2011; 27:53-60.

PIEMONTE S, ROMAGNOLI E, CIPRIANI C, FASSINO V, DEL FIACCO R, CARNEVALE C, SCILLITANI A, DERASMO E, TANCREDI A, MINISOLA S. The effect of recombinant PTH(1- 34) and PTH (1-84) on Serum Ionized Calcium, 1,25 dihydroxyvitamin D and Urinary Calcium Excretion; **A Pilot Study Calcif Tissue Int**. 2009; 85:287–92.

POTTS JT JR, TREGEAR GW, KEUTMANN HT, NIALL HD, SAUER R, DEFTOS LJ, DAWSON BF, HOGAN ML, AURBACH GD. Synthesis of a biologically active N-terminal tetratriacontapeptide of parathyroid hormone. **Proc Natl Acad Sci USA**. 1971 Jan; 68(1):63-7.

PUGSLEY L I AND SELYE H. The histological changes in the bone responsible for the action of parathyroid hormone on the calcium metabolism of the rat. **J Physiol**. 1933; 79(1): 113–7.

PROSPERO, J; et al.. Parathuroid glands: structure, functions and pathology. **Rev Cient. de America Latina**, São Paulo, 53 -57, 2009.

PROUSSAEFS P, LOZADA J. The use of intraorally harvested autogenous block grafts for vertical alveolar ridge augmentation: a human study. **Int J Periodontics Restorative Dent**. 2005; 25(4):351-63.

Revista Portal de Divulgação, São Paulo, 32, 5-17, maio, 2013. Disponível em: www.portaldoenvelhecimento.org.br/revista.

ROSETI, L; et al.. Scaffolds for bone tissue engineering: state of the art and new perspectives. **Materials Science and Engineering C**, Bologna, 78, 1246 – 1262, 2017.

RYBACZEK; et al.. The Effect of Parathyroid Hormone on Osseointegration in Insulin Treated Diabetic Rats. **Implant Dentistry**, Viena, v. 0, n. 0, p. 1-5, 2015.

SATO M, WESTMORE M, WESTMORE J, CLENDENON S, SMITH B, HANNUM G, Q. ZENG, R. BROMMAGE AND C. H. TURNER. Three-dimensional Modeling of the Effects of Parathyroid Hormone on Bone Distribution in Lumbar Vertebrae of Ovariectomized Cynomolgus Macaques. **Osteoporos Int**. 2000; 11:871-80.

SATO M, VAHLE J, SCHMIDT A, WESTMORE M, SMITH S, ROWLEY E, ET AL.. Abnormal bone architecture and biomechanical properties with near-life-time treatment of rats with PTH. **Endocrinology**. 2002; 143:3230-42.

SELYE H. On the stimulation of new bone-formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. **Endocrinology**. 1932 Sep-Oct; 16(5):547-58.

SENNERBY L, ROOS J. SURGICAL DETERMINANTS OF CLINICAL SUCCESS OF OSSEOINTEGRATED ORAL IMPLANTS: A REVIEW OF THE LITERATURE. **Int J Prosthodont**. 1988 Sep-Oct; 11(5):408-20.

SHIROTA T, TASHIRO M, OHNO K, YAMAGUCHI A. Effect of intermittent parathyroid hormone (1-34) treatment on the bone response after placement of titanium implants into the tibia of ovariectomized rats. **J Oral Maxillofac Surg**. 2003 Apr; 61(4):471-80.

SHEN V, DEMPSTER DW, MELLISH RW, BIRCHMAN R, HORBERT W, LINDSAY R. Effects of combined and separate intermittent administration of low-dose human parathyroid hormone fragment (1-34) and 17 beta-estradiol on bone histomorphometry in ovariectomized rats with established osteopenia. **Calcif Tissue Int**. 1992 Mar; 50(3):214-20.

SILVA BC, COSTA AG, CUSANO NE, KOUSTENI S, BILEZIKIAN JP. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton. **J Endocrinol Invest**. 2011; 34: 801-10.

SKRIPITZ R, BOHLING S, RUTHER W, ASPENBERG P. Stimulation of implant fixation by parathyroid hormone (1-34)-A histomorphometric comparison of PMMA cement and stainless steel. **J Orthop Res**. Nov 2005; 23(6):1266-70

STEWART AF, CAIN RL, BURR DB, JACOB D, TURNER CH, HOCK JM. Six-month daily administration of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein peptides to adult ovariectomized rats markedly enhances bone mass and biomechanical properties: a comparison of human parathyroid hormone 1-34, parathyroid hormone-related protein 1-36, and SDZ-parathyroid hormone 893. **J Bone Miner Res**. 2000; 15:1517-25.

SUDA T; TAKAHASHI N; UDAGAWA N; JIMI F; GILLESPIE MT; MARTIN TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. **Endocrine** 1999; 20(3):345-57

TANG, D; et al.. Biofabrication of bone tissue: approaches, challenges and translation for bone regeneration. **Biomaterials**, Taiwan, 83, 363 – 382, 2016.

TAO, Z; et al.. The effects of combined human parathyroid hormone (1-34) and simvastatin treatment on osseous integration of hydroxyapatite coated titanium implants in the femur of ovariectomized rats. **Injury**, China, 46, 2164-2169, 2015.

VAES BL, DUCY P, SIJBERS AM, HENDRIKS JM, VAN SOMEREN EP, DE JONG NG, ET AL. Microarray analysis on Runx2-deficient mouse embryos reveals novel Runx2 functions and target genes during intramembranous and endochondral bone formation. **Bone**. 2006; 39:724–38.

VALENTA A, ROSCHGER P, FRATZL-ZELMAN N, KOSTENUIK PJ, DUNSTAN CR, FRATZL P, KLAUSHOFER K. Combined treatment with PTH (1–34) and OPG increases bone volume and uniformity of mineralization in aged ovariectomized rats. **Bone**. 2005; 37(1): 87–95.

VAHLE JL, SATO M, LONG GG, YOUNG JK, FRANCIS PC, ENGELHARDT JA, WESTMORE MS, LINDA Y, NOLD JB. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. **Toxicol Pathol**. 2002 May-Jun;30(3):312-21.

VIEIRA, J. Laboratory diagnosis and follow-up in osteometabolic diseases. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, São Paulo, v.43, n.2, 75 – 82, 2007.

WANG, W; YEUNG, K. Bone Grafts and Biomaterials Substitutes for Bone Defect Repair: a review. **Bioactive Materials**, Hong Kong, 2, 224-247, 2017.

Wellik DM & Capecchi MR. Hox 10 and Hox 11 genes are required to locally pattern the mammalian skeleton. **Science**. 2003; 301:363-7.

ZENG, X; et al.. A potential therapeutic approach overload – induced bone loss around implant: Parathyroid hormone. **Medical Hypotheses**, China, 77, 701- 704, 2011.