

*Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais*

Cristiane Mayumi Wada

**Estudo da osseointegração de implantes
de liga Ti30Ta instalados sem estabilidade primária.
Influência da associação adesivo fibrínico/ácido tranexâmico
e da superfície bioativa**

**Bauru - SP
2016**

Cristiane Mayumi Wada

**Estudo da osseointegração de implantes
de liga Ti30Ta instalados sem estabilidade primária.
Influência da associação adesivo fibrínico/ácido tranexâmico
e da superfície bioativa**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais (POSMAT) como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Ciência e Tecnologia de Materiais

Orientadora: *Prof^a.Adj. Maria Cristina Rosifini Alves-Rezende*

**Bauru – SP
2016**

Wada, Cristiane Mayumi.

Estudo da osseointegração de implantes de liga Ti-30Ta instalados sem estabilidade primária. Influência da associação adesivo fibrínico/ácido tranexâmico e da superfície bioativa /Cristiane Mayumi Wada, 2016

85 f.

Orientador: Maria Cristina Rosifini Alves Rezende

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2016

1. Implantes dentários. 2. osseointegração. 3. Propriedades de superfície. I. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências. II. Título.



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
CAMPUS DE PRESIDENTE PRUDENTE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE CRISTIANE MAYUMI WADA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS.

Aos 29 dias do mês de agosto do ano de 2016, às 14:30 horas, no(a) Sala de Videoconferência FOA/Araçatuba, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Profa. Dra. MARIA CRISTINA ROSIFINI ALVES REZENDE - Orientador(a) do(a) Departamento de Materiais Odontológicos e Prótese / Faculdade de Odontologia de Araçatuba/UNESP, Prof. Dr. CARLOS ROBERTO GRANDINI do(a) Departamento de Física / Faculdade de Ciências de Bauru / UNESP, Profa. Dra. CLÁUDIA ELIANA BRUNO MARINO do(a) Setor de Tecnologia / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de CRISTIANE MAYUMI WADA, intitulada Estudo da osseointegração de implantes de liga Ti-30Ta instalados sem estabilidade primária. Influência da associação adesivo fibrínico/ácido tranexâmico e da superfície bioativa. Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: _____ . Registra-se que O Prof. Dr. CARLOS ROBERTO GRANDINI e a Profa. Dra. CLAUDIA ELIANA BRUNO MARINO participou da Comissão Examinadora de forma não presencial. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que, após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. MARIA CRISTINA ROSIFINI ALVES REZENDE

Prof. Dr. CARLOS ROBERTO GRANDINI

Profa. Dra. CLÁUDIA ELIANA BRUNO MARINO



Dedicalória

Dedico este trabalho à minha família:

Ao meu pai por sempre me apoiar e me incentivar nos estudos

À minha mãe pela paciência, carinho e sempre estar ao meu lado

À minha irmã pelos conselhos e apoio

Em especial a minha avó que sempre cuidou de mim com muito carinho



Agradecimentos

À minha família pelo incentivo, dedicação, educação e por me tornar o que sou hoje

À minha querida orientadora Prof^a Dr^a Maria Cristina Rosifini Alves Rezende, pela atenção, carinho, conselhos, ensinamentos e pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho.

À minha Prof^a Dr^a Ana Paula Rosifini Alves Claro pela dedicação e por sempre me ajudar

Aos alunos do grupo de pesquisa da Prof^a Dr^a Maria Cristina Rosifini da UNESP/Araçatuba pela ajuda no processo laboratorial

Aos alunos do grupo de pesquisa da Prof^a Dr^a Ana Paula Rosifini da UNESP/FEG pela ajuda nas análises laboratoriais.

À Rosana Maciel da biblioteca FEG/UNESP sempre disposta a ajudar

À Cassia Cavalcante que sempre me ajudou e me apoiou com muito carinho desde a graduação

A todos os professores da UNESP que participaram da minha formação

A todos os funcionários da POSMAT pela paciência e ajuda.

Ao conselho Nacional de pesquisa - CNPQ - que me concedeu uma bolsa durante o mestrado

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte deste trabalho

WADA, C.M. **Estudo da osseointegração de implantes de liga Ti30Ta instalados sem estabilidade primária. Influência da associação adesivo fibrínico/ácido tranexâmico e da superfície bioativa.** 2016. Dissertação (mestrado em Ciência e Tecnologia de Materiais) UNESP, Bauru, 2016.

Resumo

Quando implantes de titânio são instalados imediatamente após a extração dentária podem ocorrer ancoragem primária diminuída e retardo e/ou deficiência do processo de osseointegração. Isto se dá em razão da ampla interface entre as paredes circundantes do alvéolo e a superfície do implante. Evidências científicas demonstram que a resposta dos biomateriais quando inseridos num organismo vivo não depende apenas da sua composição, mas, sobretudo de sua superfície. Particularmente para os implantes dentários, o uso de ligas, o processo de usinagem e os tratamentos superficiais irão determinar características essenciais no desempenho clínico desses dispositivos. A liga Ti30Ta é altamente biocompatível, apresenta boa combinação de elevada resistência e baixo módulo de elasticidade, demonstrando excelente indicação para uso biomédico. O propósito deste trabalho foi avaliar histomorfometricamente em ratos o reparo ósseo ao redor de implantes de liga Ti30Ta com superfície bioativa (tratamento hidrotérmico/biomimético) e associados à adesivo fibrínico/ácido tranexâmico. Foram confeccionados 32 implantes de Titânio CP Grau 4 (Grupo A/Ticp) e 32 implantes da liga Ti30Ta (Grupo B/Ti30Ta), os quais foram divididos em grupos com 8 implantes cada: GA1(Ticp), GA2(Ticp/ácido fibrínico/ácido tranexâmico), GA3(Ticp/superfície bioativa), GA4(Ticp/Superfície Bioativa/Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico), GB1(Ti30Ta), GB2 (Ti30Ta/ ácido fibrínico/ácido tranexâmico), GB3 (Ti30Ta/ superfície bioativa) e GB4(Ti30Ta/ Superfície Bioativa/Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico). Os implantes dos Grupos A e B foram identificados, acondicionados individualmente, esterilizados por meio de radiação gama e implantados na tíbia direita de 64 ratos machos, os quais foram eutanasiados aos 60 dias pós-operatórios. As peças foram processadas em MMA (Stevenel's blue/Alizarin red S) para análise histomorfométrica. Os resultados obtidos mostraram diferenças estatísticas significativas tanto para o percentual de contato osso/implante como para o percentual de área óssea dentro dos limites das roscas entre os grupos, com resultados superiores para liga Ti30Ta e para os grupos que receberam o tratamento bioativo de superfície associado à adesivo fibrínico/ácido tranexâmico tendo um percentual de 96,3%. Concluiu-se que a osseointegração de implantes de liga Ti30Ta instalados sem estabilidade primária foi favorecida pela associação adesivo fibrínico/ácido tranexâmico e superfície bioativa. Comparando-se a superfície de titânio com a superfície de Ti30Ta é possível observar um maior crescimento de apatita no Ti30Ta. A formação de uma camada de óxido de Ta₂O₅ no Ti30Ta pode ser hidratada em SBF para formar grupos de Ta-OH. Esses grupos induzem a nucleação da apatita e crescem espontaneamente consumindo íons de fosfato e cálcio do SBF.

Palavras-chave: Implantes dentários, Osseointegração, Propriedades de superfície, Adesivo tecidual de fibrina, Ácido tranexâmico.

WADA, C.M. **Study of osseointegration of Ti30Ta alloy implants installed without primary stability. Influence of association fibrin adhesive/tranexamic acid and bioactive surface.** 2016. Dissertation (Master in Materials Science and Technology) UNESP, Bauru, 2016.

Abstract

When implants are installed immediately after tooth extraction it may occur decreased primary anchor and delay and / or deficiency of osseointegration process. This occurs because of the large interface between the surrounding walls of the socket and the surface of the implant. Scientific evidence shows that the response of biomaterials when inserted into a living organism depends not only on its composition, but mainly its surface. Particularly for dental implants, use of alloys, the process of machining and surface treatments will determine the essential clinical performance characteristics of these devices. The Ti-30Ta alloy is highly biocompatible and exhibits good combination of high strength and low modulus of elasticity, demonstrating excellent indication for biomedical use. The purpose of this study was to evaluate histomorphometrically in rats bone healing around Ti-30Ta alloy implants with bioactive surface (hydrothermal / biomimetic treatment) and associated with fibrin glue / tranexamic acid. They were made 32 CP titanium implants Grade 4 (Group A / Ticip) and 32 implants of Ti-30Ta alloy (Group B / Ti-30Ta). These groups (n = 8) were divided into groups: GA1 (Ticip), GA2 (Ticip / fibrin glue / tranexamic acid), GA3 (Ticip / bioactive surface) and GA4 (Ticip / bioactive surface/ fibrin glue / tranexamic acid) and GB1 (Ti-30Ta), GB2 (Ti-30Ta / fibrin glue / tranexamic acid), GB3 (Ti-30Ta bioactive surface) and GB4 (Ti-30Ta / bioactive surface/ fibrin glue/ tranexamic acid). The implants of Groups A and B were identified, packed individually and sterilized by gamma irradiation and implanted in the right tibia of 64 male rats. The animals were euthanized at 60 days postoperatively. The pieces were processed in MMA (Stevenel's blue / red Alizarin S) for histomorphometric analysis. The results showed statistically significant differences to both the contact percentage of bone / implant to bone as percentage area within the confines of the threads between the groups. Thus, superior results were observed for Ti-30Ta alloy and the groups that received the bioactive surface treatment associated with fibrin glue / tranexamic acid. It was concluded that the osseointegration of Ti-30Ta alloy implants installed without primary stability was favored by fibrin adhesive association / tranexamic acid and bioactive surface. Titanium surface comparing with Ti30Ta surface can be seen further growth of apatite in Ti30Ta. The formation of an oxide Ta_2O_5 layer in Ti30Ta can be hydrated in SBF to form Ta-OH groups. These groups induce the nucleation of apatite and grow spontaneously consuming phosphate and calcium ions from the SBF.

Keywords: Dental implants, Osseointegration, Surface properties, Fibrin tissue adhesive, Tranexamic acid.

Lista de Ilustrações

Figura 1. Estrutura cristalina (a) Hexagonal Compacta, (b) Cúbica de Corpo Centrado (LEYENS e PETERS, 2003)	18
Figura 2. Efeito dos elementos de liga nos diagramas de fases das ligas de titânio (Adaptado de LEYENS e PETERS, 2003)	19
Figura 3. Diagrama de fases para o Sistema Ti-Ta (MASSALSKI <i>et al.</i> , 1990)	22
Figura 4. Isoterma de Langmuir	27
Figura 5. Processo de adsorção de proteína	28
Figura 6. Efeito de Vroman (Adaptado de LATOUR, 2008). Proteínas com maior peso molecular e afinidade (A) substituindo proteínas de menor peso molecular (B)	29
Figura 7. Representação esquemática do ângulo de contato (Adaptado de COUTINHO e ELIAS, 2009)	31
Figura 8. Forças atuando em átomos ou moléculas no interior e na superfície de um material (Adaptado de SADER <i>et al.</i> , 2005)	32
Figura 9. Implante usinado de Ti30Ta	35
Figura 10. Aparelhos utilizados no tratamento hidrotérmico (a) banho maria (b) autoclave (c) mesa agitadora	37
Figura 11. Mesa agitadora para tratamento biomimético	38
Figura 12. Aparelhos para análise (a) Microscópio Eletrônico de Varredura (b) Difrátômetro de Raios X (c) Medidor de ângulo de contato	39
Figura 13. Tíbia embutida em resina acrílica	42
Figura 14. Ilustração esquemática dos parâmetros histomorfométricos analisados	43
Figura 15. MEV da superfície do titânio comercialmente puro usinado (a) 500x (b) 100x (c) 2000X	45
Figura 16. MEV da superfície da liga Ti30Ta usinado (a) 500x (b) 100x (c) 2000X	46
Figura 17. MEV da superfície do titânio comercialmente puro com tratamento bioativo (a) 2000x (b) 1000X (c) 500x	47
Figuras 18. MEV da superfície da liga Ti30Ta com tratamento bioativo (a) 2000x (b) 1000X (c) 500x	49
Figuras 19. Espectro por EDS para titânio comercialmente puro (Ticp)	50
Figura 20. Espectro por EDS para titânio comercialmente puro (Ticp) com NaOH	51
Figura 21. Espectro por EDS para titânio comercialmente puro (Ticp) com tratamento bioativo de superfície	52
Figura 22. Espectro por EDS para a liga Ti30Ta	53
Figura 23. Espectro por EDS para a liga Ti30Ta com NaOH	54
Figura 24. Espectro por EDS para a liga Ti30Ta com tratamento bioativo de superfície	55
Figura 25. Espectros de raios X do titânio comercialmente puro sem tratamento (preto) e Ticp com tratamento hidrotérmico e bioativo (vermelho)	56
Figura 26. Espectros de raios X da liga Ti30Ta sem tratamento (preto) e Ti30Ta com tratamento hidrotérmico e bioativo (vermelho)	57
Figura 27. Grupo AI – Implante Usinado Ticp (a) região de tecido ósseo (b) mensuração linear no perímetro osso/ implante	60



Figura 28. Grupo AI – Implante Usinado Ticp 60 dias. Mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante	60
Figura 29. Grupo AII – Implante Usinado Ticp/Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico (a) região de tecido ósseo (b) mensuração linear no perímetro osso/ implante	61
Figura 30. Grupo AII – Implante Usinado Ticp/Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico. Mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante	61
Figura 31. Grupo AIII – Implante Usinado Ticp/Superfície Bioativa (a) região de tecido ósseo (b) mensuração linear no perímetro osso/ implante	62
Figura 32. Grupo AIII – Implante Usinado Ticp/Superfície Bioativa. Mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante	62
Figura 33. Grupo AIV – Implante Usinado Ticp/ Superfície Bioativa/Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico (a) região de tecido ósseo (b) mensuração linear no perímetro osso/ implante	63
Figura 34. Grupo AIV – Implante Usinado Ticp/ Superfície Bioativa/Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico. Mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante	63
Figura 35. Grupo BI – Implante Usinado Ti30Ta (a) região de tecido ósseo (b) mensuração linear no perímetro osso/ implante	64
Figura 36. Grupo BI – Implante Usinado Ti30Ta. Mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante	64
Figura 37. Grupo BII – Implante Usinado Ti30Ta/Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico (a) região de tecido ósseo (b) mensuração linear no perímetro osso/ implante	65
Figura 38. Grupo BII – Implante Usinado Ti30Ta/Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico. Mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante	65
Figura 39. Grupo BIII – Implante Usinado Ti30Ta/Superfície Bioativa (a) região de tecido ósseo (b) mensuração linear no perímetro osso/ implante	66
Figura 40. Grupo BIII – Implante Usinado Ti30Ta/Superfície Bioativa. Mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante	66
Figura 41. Grupo AIV – Implante Usinado Ticp/ Superfície Bioativa/Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico (a) região de tecido ósseo (b) mensuração linear no perímetro osso/ implante	67
Figura 42. Grupo AIV – Implante Usinado Ticp/ Superfície Bioativa/Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico. Mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante	67
Figura 43. Diferenças entre os postos das médias ((Kruskal-Wallis)) para o percentual de contato osso/implante	69
Figura 44. Diferenças entre os postos das médias ((Kruskal-Wallis)) para o percentual de área óssea dentro das roscas	71



Lista de Tabelas

Tabela 1. Limites de teor de contaminantes permitidos x grau de classificação	16
Tabela 2. Características físico-químicas do Ta (ASKELAND e PHULÉ, 2003)	21
Tabela 3. Distribuição dos implantes	35
Tabela 4. Composição SBF (Barrere et al., 2002)	38
Tabela 5. Material para preenchimento do defeito ósseo	40
Tabela 6. Grupos experimentais (A/Ticp ou B/Ti30Ta)	40
Tabela 7. Ângulo de contato para o titânio comercialmente puro (Ticp)	57
Tabela 8. Ângulo de contato para a liga Ti30Ta	58
Tabela 9. Comparação dos Grupos Ticp entre si e com Grupos Ti30Ta - Percentual de contato osso/implante	68
Tabela 10. Comparação dos Grupos Ti30Ta entre si e com Grupos Ticp - Percentual de contato osso/implante	68
Tabela 11. Valores médios de percentual de contato osso/implante	68
Tabela 12. Comparação dos Grupos Ticp entre si e com Grupos Ti30Ta - Percentual de área óssea entre as roscas	70
Tabela 13. Comparação dos Grupos Ti30Ta entre si e com Grupos Ticp - Percentual de área óssea entre as roscas	70
Tabela 14. Valores médios de percentual de área óssea dentro das roscas	70



Sumário

1.Introdução	12
2.Objetivos	15
3. Titânio e suas ligas	16
3.1.Sistema binário Ti-Ta	21
3.2.Tratamento de superfície do titânio e suas ligas	24
3.3.Natureza da ligação osso/implante dentário	26
3.4.Molhabilidade e energia superficial dos implantes	30
3.5.Biomateriais para tratamento/preenchimento da loja cirúrgica em situações de estabilidade primária comprometida	32
4.Materiais e Métodos	35
4.1. Usinagem e tratamento da superfície dos implantes	35
4.2. Material para tratamento/preenchimento da loja cirúrgica	39
4.3. Procedimento cirúrgico	40
4.4. Eutanásia e coleta do material	42
4.5. Forma de análise dos resultados histomorfométricos	43
5. Resultados e Discussão	45
5.1.Análise da morfologia por meio da microscopia eletrônica de varredura (MEV)	45
5.2.Análise de elementos por espectroscopia dispersiva de energia (EDS)	49
5.3.Análise da estrutura cristalina por Difração de raios X	55
5.4.Análise da molhabilidade da superfície por meio da mensuração do ângulo de contato	57
5.5. Análise histomorfométrica	59
5.6. Análise histológica qualitativa	59
5.7. Análise histológica quantitativa	59
6. Conclusão	73
7. Sugestões para Trabalhos Futuros	74
8. Referências	75
Anexo	85



1. *Introdução*

A norma ISO 10993-1 estabelece por meio de um conjunto de testes obrigatórios, duas propriedades importantes para os biomateriais: a biofuncionalidade e a biocompatibilidade (ISO 10993, 2014)

A biofuncionalidade é um fator primordial na escolha do material a ser utilizado na substituição ou restauração de tecidos danificados, composição de órgãos artificiais ou próteses no geral, e está relacionada com as características físicas dos materiais como, por exemplo, as propriedades mecânica, elétrica, térmica, magnética, óptica e deteriorativa. Os materiais biocompatíveis são definidos como aqueles que não induzem nenhuma resposta imunológica e inflamatória, o que garante que os materiais são seguros para uso dentro do corpo humano e nos fluidos endógenos (SILVA *et al.*, 2012)

A maior parte das propriedades dos biomateriais, incluindo a biocompatibilidade, resistência à corrosão, módulo de elasticidade e resistência à fadiga são altamente relevantes em termos da seleção de um determinado material para aplicação na área odontológica. Evidências científicas demonstram que a resposta dos biomateriais quando inseridos num organismo vivo não depende apenas da sua composição, mas, sobretudo de sua superfície. Particularmente para os implantes dentários, o processo de usinagem e os tratamentos superficiais irão determinar características essenciais no desempenho desses dispositivos, respondendo por modulações, em especial, na estrutura eletrônica, cristalinidade, composição química, propriedades físicas, mecânicas, químicas e biológicas (VANZILOTTA *et al.*, 2006).

Descrevendo o mecanismo de osseointegração, diversos tratamentos da superfície dos implantes dentários de titânio têm sido propostos com o objetivo de garantir além de maior ancoragem ao tecido ósseo, otimização dos determinantes de estrutura eletrônica, cristalinidade, composição e propriedades (ZHAO *et al.*, 2016).

A superfície de um biomaterial responde diretamente pela qualidade e quantidade dos tecidos reparacionais formados já que constitui plataforma para a migração e crescimento celulares. Desta forma, no contato entre a superfície de um biomaterial e os fluidos fisiológicos, a camada de proteínas adsorvida irá alterar a interface de modo a prepará-la para a colonização celular futura, além de induzir interações indiretas entre as células e o material (ALVES REZENDE *et al.*, 2016).

Ancoragem primária diminuída e retardo e/ou deficiência do processo de osseointegração podem ocorrer quando os implantes são instalados imediatamente após a extração dentária. Isto se dá em razão da ampla interface entre as paredes circundantes do alvéolo e a superfície do implante. Vários estudos têm avaliado a macro e microgeometria dos materiais, bem como técnicas e instrumentação cirúrgica na tentativa



de promover o preenchimento ósseo do defeito sob o ponto de vista clínico, mecânico e biológico, garantindo, além de melhor contorno alveolar, previsibilidade no processo de osseointegração (ABDELRAHIM, BADR e BAROUDI, 2016)

Substitutos ósseos homogêneos e aloplásticos vêm sendo usados a fim de melhorar as condições do leito cirúrgico e o processo de reparação em casos específicos como sobrefresagem, fenestrações, baixa densidade óssea e complementação alveolar pós-exodontia (CHANG *et al.*, 2016).

A instalação imediata de implantes nos alvéolos de dentes extraídos tem sido indicada como alternativa terapêutica para redução do tempo e custo do tratamento, garantindo preservação não só da altura e espessura óssea alveolar, como também da dimensão do tecido mole, promovendo um contato osso-implante. Após a cicatrização, o grau de osso em contato com o implante é alto, a implantação imediata melhora a resposta físico-química e não há inflamação tecidual. Nessa condição cirúrgica, a estabilidade primária se mostra parcial ou inexistente. Modificações na morfologia da superfície do implante, de forma a mimetizar a arquitetura do tecido natural por meio da bioativação, tem demonstrado prover melhores interações celulares e consequente potencialização na formação de tecidos periimplantares (ALVES REZENDE *et al.*, 2016).

Embora, a maioria dos implantes dentários disponível comercialmente seja confeccionada em titânio comercialmente puro (cp), seu módulo de elasticidade é alto podendo causar degeneração óssea. Na busca do melhor desempenho e eficiência dos implantes dentários, ligas de titânio têm sido propostas, processadas, estudadas e modificadas em sua superfície (KAZEK-KESIK *et al.*, 2016).

O que se procura em novas ligas para implantes dentários são ligas biocompatíveis, que possam suportar as adversidades da região bucal e que com a ajuda de tratamentos superficiais acelerem a osseointegração (ALVES REZENDE *et al.*, 2016).

Particularmente na área odontológica, as ligas de titânio são expostas aos desafios biológicos da cavidade bucal: alterações térmicas, umidade, substâncias de trânsito (alimentos, bebidas e produtos para higiene bucal), alterações de pH e alta atividade microbiana. A combinação desses fatores resulta em um ambiente extremamente agressivo para o material do qual se espera desempenho clínico satisfatório e longevidade. Levantamento divulgado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2015) aponta que no Brasil 11% da população é totalmente desdentada, correspondendo a 16 milhões de pessoas. O estudo mostra ainda que, dentre os indivíduos com 60 anos ou mais, 41,5% dos indivíduos não possuem nenhum dente. Esses dados revelam a demanda pela aplicação dos princípios da osseointegração na Odontologia na reabilitação bucal de pacientes edêntulos parciais e totais, não só a partir de novas ligas de titânio para confecção de implantes, como também pela utilização



de dispositivos com superfície biofuncionalizada, associados a protocolos de instalação imediata que incluam o preenchimento da loja óssea com biomateriais potencializadores do reparo periimplantar.

O titânio quando aliado com o tântalo apresenta uma melhora nas propriedades mecânicas como a resistência à fratura e utilizando 30% de tântalo possui uma boa combinação de baixo módulo de elasticidade e força elevada. Em comparação com o titânio puro há uma melhora significativa de osseointegração da liga Ti30Ta quando em conjunto com tratamento de superfície.



2. *Objetivos*

O presente trabalho tem por objetivo avaliar, por meio de análise histomorfométrica em ratos, o reparo ósseo ao redor de implantes de liga Ti30Ta com superfície submetida a tratamento hidrotérmico/biomimético e associados à adesivo fibrínico /ácido tranexâmico. A liga Ti30Ta é uma nova liga que está em pesquisa para uso odontológico e como metal de referência utilizou-se o titânio cp.

Os objetivos específicos são: analisar a morfologia através do MEV o crescimento de apatita nos materiais; analisar os elementos através do EDS a quantidade de cálcio e fósforo presente nos materiais; saber pela difração de raios X as fases cristalinas presentes; verificar a hidrofilicidade dos materiais de Ti-cp e Ti30Ta com e sem tratamento superficial; fazer análise histológica qualitativa e quantitativa do percentual de contato osso-implante e da área de tecido neoformado dentro dos limites da rosca do implante.

3. Titânio e suas ligas

Embora o titânio ocupe a nona posição dentre os elementos químicos mais abundantes na crosta terrestre, o que o torna cem vezes mais abundante que o cobre e cinco vezes menos frequente que o ferro, dados do início dessa década apontam taxa de subutilização anual – o titânio é utilizado 200 vezes menos que o cobre e 2000 vezes menos que o ferro (ZHANG, ZHU e CHENG, 2011). O material tem sido utilizado desde a metade do século XX e suas principais aplicações levam em conta sua alta resistência mecânica, elevada resistência à corrosão, adequada maleabilidade e boa soldabilidade.

A composição estequiométrica do titânio comercialmente puro é classificada, segundo a NBR ISO 5832-2 (ABNT, 2001) em 4 graus e determinados limites de teor de intersticiais (carbono, hidrogênio, ferro, nitrogênio e oxigênio) são permitidos para cada grau de classificação (Tabela 1).

Tabela 1. Limites de teor de contaminantes permitidos x grau de classificação

ELEMENTO	LIMITES MÁXIMOS DE COMPOSIÇÃO (% FRAÇÃO DE MASSA)				
	Grau I ELI	Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
Nitrogênio	0,012	0,03	0,03	0,05	0,05
Carbono	0,03	0,10 / 0,08	0,10 / 0,08	0,10 / 0,08	0,10 / 0,08
Hidrogênio	0,0125*	0,0125*	0,0125*	0,0125*	0,0125*
Ferro	0,10	0,20	0,30	0,30	0,50
Oxigênio	0,10	0,18	0,25	0,35	0,40
Titânio	BALANÇO	BALANÇO	BALANÇO	BALANÇO	BALANÇO

* exceto para tarugos, para os quais o teor máximo de hidrogênio deve ser de 0,0100% (fração de massa), e para produtos planos, para os quais o teor máximo de hidrogênio deve ser de 0,015% (fração de massa)

**Valores de acordo com ASTM F 67 – 00

O grau ELI (do inglês *Extra Low Interstitial*) é referente à liga Ti-6Al-4V, sendo um grau especialmente utilizado para aplicações cirúrgicas e que apresenta como principais características de composição as baixas concentrações de oxigênio e ferro nos interstícios (FRNÁNDEZ, 2001).

O titânio reúne excelente combinação de características, como alta resistência mecânica, elevada relação resistência/baixo peso específico, grande resistência à corrosão eletroquímica e resposta biológica favorável, o que o torna o metal mais utilizado como biomaterial, particularmente na confecção de implantes ortopédicos e dentários (NINOMI, 2008). Especialmente na Odontologia, o titânio e suas ligas têm histórico de uso bem sucedido e de sucesso clínico documentado. Tanto a condição de pureza química como a condição de integridade da camada de óxido de titânio são consideradas cruciais para o resultado biológico da osseointegração. Em contato com parte por milhão de O₂ ou água, por ser altamente reativo, o titânio forma óxido de titânio, camada



superficial, espontânea, densa, contínua, com grande estabilidade e altamente aderente que pode ser TiO , Ti_2O_3 ou TiO_2 , sendo o último o mais comum (ABDELRAHIM, BADR e BAROUDI, 2016). No meio fisiológico altamente agressivo, há constante destruição e repassivação do filme de óxido, mas não a ponto de permitir que o material seja atacado (HANAWA, 2011). Estudos apontam que os implantes dentários confeccionados com titânio sofrem alterações em seu filme óxido pela adsorção de proteínas contidas na saliva, que variam de 200 a 500 mg/L. Essas proteínas promovem alterações que respondem tanto pela menor susceptibilidade à corrosão como pela redução das propriedades mecânicas dos implantes dentários de titânio (TAKEMOTO *et al.*, 2005).

Ademais, há que se acrescentar o comportamento singular da cavidade bucal em razão da quantidade de produtos à base de fluoretos, usualmente utilizados para higienização da boca, com íons fluoretos formando moléculas complexas de titânio-fluoreto bastante estáveis e solúveis na saliva (ALVES REZENDE *et al.*, 2007). O titânio tri e tetrahaleto tende a formar complexos com átomos oxidáveis. Os complexos $[\text{TiF}_6]_2$, $[\text{TiF}_6]_3$, $[\text{TiCl}_5(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{TiCl}_6]_2$ e $[\text{TiCl}_5(\text{H}_2\text{O})]_2$ são conhecidos como espécies moleculares com potencial para formar sais solúveis com NH_4 e metais alcalinos, o que explicaria a dissolução do titânio na presença de HF e íons fluoreto.

Outro fator modulador do comportamento eletroquímico dos implantes dentários é o pH salivar, determinado pelo fluxo e composição da saliva. Tanto o fluxo salivar como a composição da saliva sofrem influência de diversos fatores como gênero, idade, ritmo circadiano e circanual, alterações metabólicas, quadros inflamatórios e infecciosos, distúrbios emocionais e psiquiátricos, uso de medicamentos, alterações hormonais e disfunção mastigatória (SOUZA *et al.*, 2015). Assim, mudanças no pH salivar causam alterações importantes na resistência à corrosão dos metais instalados na cavidade bucal. Em consequência, em dispositivos utilizados na Odontologia, esse é um fator importante a ser considerado, pois, dependendo dos alimentos e bebidas ingeridos, o pH da saliva humana pode variar significativamente.

Quando puro o titânio apresenta dimorfismo, com estrutura cristalina hexagonal compacta (HC), conhecida como fase α , passando para fase β com estrutura cúbica de corpo centrado (CCC) por meio de transformação alotrópica a $882 \pm 0.5^\circ\text{C}$, em pressão atmosférica como apresentado na Figura 1 (LEYENS e PETERS, 2003). Por ser elemento de transição, o titânio mostra distribuição eletrônica incompleta na camada d , o que lhe permite formar soluções sólidas com muitos elementos de liga, sejam substitucionais (substituem o titânio na sua rede - molibdênio, vanádio e magnésio) ou intersticiais (substituem o titânio nos seus interstícios). Os elementos de liga podem aumentar ou diminuir a temperatura de transição do titânio (SOUZA, SILVA e GUERRA, 2013).

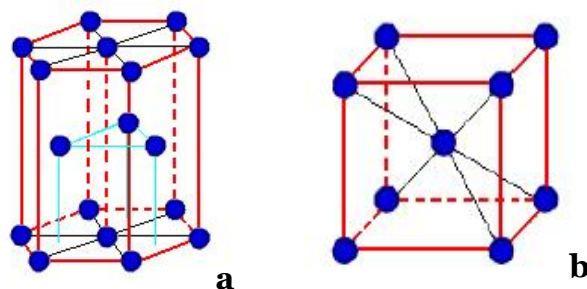


Figura 1. Estrutura cristalina (a) Hexagonal Compacta, (b) Cúbica de Corpo Centrado (LEYENS e PETERS, 2003).

Os elementos de liga adicionados ao titânio podem ser agrupados em três categorias: a primeira das categorias é denominada elementos estabilizadores da fase α , inclui alumínio (considerado um dos mais importantes), gálio, germânio, e os intersticiais oxigênio, nitrogênio e carbono, os quais formam solução sólida intersticial com o titânio. Os elementos α -estabilizadores ampliam o campo da fase α para temperaturas mais elevadas desenvolvendo um campo $\alpha + \beta$ (LEYENS e PETERS, 2003).

A segunda categoria compreende os elementos estabilizadores da fase β : β -isomorfos e β -eutéticos e são assim classificados em razão de formarem ou não composto intermetálico. Os elementos β -isomorfos, representados pelo molibdênio, vanádio, tântalo e nióbio assumem grande importância em razão de sua alta solubilidade no titânio. Já os elementos que estabilizam a fase β formando sistemas eutetóides com o titânio - ferro, manganês, cromo, cobalto, níquel, cobre, silício e hidrogênio, mesmo em frações volumétricas muito baixas podem levar a formação de compostos intermetálicos. Os elementos β estabilizadores mudam o campo da fase β para temperaturas mais baixas (LI *et al.*, 2014).

Por fim, a terceira categoria se refere aos elementos neutros, representada pelo zircônio, estanho e háfnio os quais não exercem influência na fronteira α/β , isto é, na temperatura β -transus (LI *et al.*, 2014).

As ligas de titânio podem ser didaticamente classificadas em cinco categorias: α , quase- α (quando coexistem as duas fases com predominância da fase α), $\alpha+\beta$, quase- β (quando coexistem as duas fases com predominância da fase β), e β . As ligas com apenas α estabilizadores ou que consistem inteiramente de fase α são conhecidos como ligas α . As ligas contendo cerca de 5- 10% de fase β são denominadas como quase- α e as que contêm 10-30% de fase β na microestrutura são conhecidas como ligas $\alpha+\beta$. Quando as ligas apresentam quantidades de β estabilizadores ainda mais elevadas, onde fase β pode ser retida por um resfriamento rápido, são conhecidas como ligas β metaestáveis (GEETHA *et al.*, 2009).

Os diferentes elementos ligantes exercem efeitos característicos nos diagramas de fase das ligas de titânio como apresentado na Figura 2 (LEYENS e PETERS, 2003).

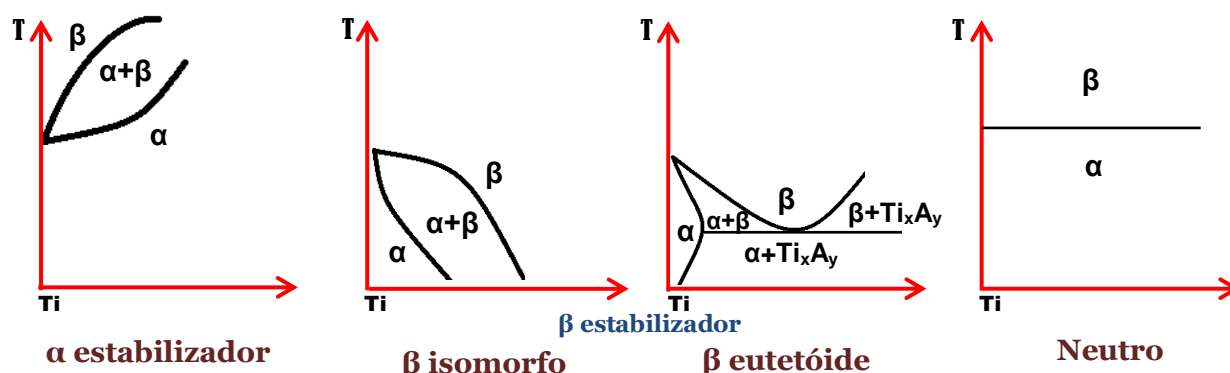


Figura 2. Efeito dos elementos de liga nos diagramas de fases das ligas de titânio
(Adaptado de LEYENS e PETERS, 2003).

A escolha de um determinado elemento de liga é modulada por sua habilidade em estabilizar a fase α ou β , elevando ou diminuindo a linha β -transus, seja por meio de substituição do titânio na sua rede (molibdênio, vanádio e magnésio) seja por ocupação dos interstícios da rede por oxigênio, nitrogênio e hidrogênio (LEYENS e PETERS, 2003).

Os elementos de liga desempenham também importante papel no controle da microestrutura e propriedades das ligas desenvolvidas para uso na área odontológica, já que essas ligas deverão apresentar em sua composição elementos estabilizadores que assegurem não só estabilização de fase, mas também favorecimento de propriedades mecânicas e de resistência à corrosão em meio bucal (GEETHA *et al.*, 2009).

A microestrutura das ligas de titânio sofre grande influência do tratamento térmico e mecânico ao qual a liga é submetida em suas etapas de deformação, solubilização e envelhecimento. Deformação e recozimento no campo $\alpha + \beta$ produzem microestrutura equiaxial do tipo $\alpha + \beta$. Microestruturas aciculares do tipo $\alpha + \beta$ são formadas por deformação no campo β seguida de resfriamento rápido. Já o resfriamento rápido do campo $\alpha + \beta$ forma microestrutura bimodal do tipo $\alpha + \beta$ (grão primário Ti+ α com matriz lamelar $\alpha + \beta$). A aplicação do envelhecimento promove decomposição das fases metaestáveis Ti- α' e Ti- β com formação de fina precipitação de Ti- β de fases intermetálicas eutetóides ou Ti- α dependendo do sistema Ti-x da microestrutura da fase parente, da temperatura de tratamento e do diagrama de equilíbrio (WANG *et al.*, 2015). O tratamento de envelhecimento se mostra mais efetivo nas ligas que contem fase metaestável Ti- β (AZEVEDO, 2003). Vale também lembrar que o tratamento térmico e mecânico também respondem pela formação das fases martensíticas α' hexagonal



compacta e α'' ortorrômbica, além da fase de transição ω hexagonal. Dois tipos de estrutura martensítica são formados nas ligas que contêm elementos estabilizadores da fase β , tais como o molibdênio, nióbio, tântalo e vanádio. Nessas ligas, a baixa concentração de β -estabilizador determina a formação da estrutura martensítica α' , a qual é substituída pela estrutura martensítica α'' quando a concentração de elementos estabilizadores é aumentada (LI *et al.*, 2014). Assim, a fase α'' pode ser considerada uma transição da estrutura α' para a fase β . A diminuição das concentrações de tântalo (de 5-22% de Ta) pode resultar na formação da fase α' com melhores propriedades de resistência a tração e pior módulo de elasticidade (ZHOU e NINOMI, 2009). Quando a concentração de tântalo aumenta (26-50% de Ta) atinge-se a fase α'' na qual essas propriedades se invertem.

Enquanto a fase martensítica α' apresenta estrutura cristalina hexagonal distorcida com formação acicular, a fase martensítica α'' se mostra ortorrômbica já que é a fase de transformação do titânio da estrutura hexagonal compacta para de corpo centrado. Altas taxas de resfriamento podem formar tanto a fase α' como a fase martensítica α'' . No entanto, a conformação mecânica forma apenas a fase martensítica α'' . Quando comparadas α , α' , α'' e β maiores valores de dureza são encontrados para α'' em consequência das tensões residuais internas causadas pela estrutura ortorrômbica (BANUMATHY, MANDAL e SINGH, 2009).

Por fim, a fase ω , entre a transformação de α para β , conhecida por reduzir a ductilidade, aumentar a resistência à tração e o módulo de elasticidade (165 GPa) das ligas de titânio (GEETHA *et al.*, 2009). Esta fase, de acordo com o elemento ligante, pode apresentar estrutura trigonal ou hexagonal e morfologia elipsoidal ou cúbica (ZHOU e NINOMI, 2009).

Na confecção de implantes dentários, o titânio comercialmente puro (cp), ligas $\alpha+\beta$ e ligas β se destacam. As ligas de titânio do tipo α exibem boa resistência à corrosão, mas possuem limitada resistência mecânica em baixas temperaturas. Dentre as ligas do tipo α , as mais comuns são aquelas formadas por titânio-oxigênio e constituem a base para a classificação do titânio (grau 1 a 4). Nessas ligas o módulo de elasticidade gira em torno de 100 GPa, e suas propriedades em temperaturas elevadas não são adequadas. As ligas do tipo α não sofrem tratamento térmico de recozimento ou alívio das tensões e seu principal diferencial é o teor de oxigênio e ferro. As ligas do tipo $\alpha+\beta$ apresentam módulo de elasticidade alto (112 GPa) em comparação ao do osso (30 GPa). Já as ligas do tipo β apresentam características singulares de baixo módulo de elasticidade e elevada resistência à corrosão e à fadiga (NINOMI, 2002).

Quando analisamos as ligas do tipo β encontramos boa conformabilidade a frio e módulo de elasticidade reduzido em relação aos outros tipos de liga de titânio. A fase β

geralmente é metaestável e possui a tendência de se transformar em $\alpha + \beta$ na condição de equilíbrio. As ligas do tipo $\alpha + \beta$ apresentam de 4 a 6% de elementos estabilizadores do tipo α e 10 a 20% da fase β na temperatura ambiente. Sua principal representante é a liga Ti-6Al-4V, bastante utilizada na ortopedia, respondendo por 50% de todas as ligas de titânio usadas, mas apresentam falhas devido a liberação de resíduos tóxicos. Por isso a pesquisa de novos materiais é de fundamental importância para melhorar as propriedades mecânicas e a biocompatibilidade (CASCADAN e GRANDINI, 2015).

3.1. Sistema binário Ti-Ta

O tântalo apresenta alta temperatura de fusão e altos valores de módulo de elasticidade, resistência mecânica e dureza como apresentado na Tabela 2 (ASKELAND e PHULÉ, 2003). Descoberto em 1802 por Ekeberg, o tântalo foi primeiramente produzido na forma pura por Von Bolton quase um século depois, em 1903. A disponibilidade de recursos naturais de tântalo é de cerca de 193,3 mil toneladas e que são encontradas no Brasil, Austrália, Ruanda, Zimbábue, Congo Kinshasa, Nigéria e Canadá. O tântalo apresenta uma variedade de aplicações, seja o metal puro, seu óxido ou ligas. Atualmente, uma das maiores aplicações do tântalo é na fabricação de componentes eletrônicos (SOUSA, SILVA e GUERRA, 2013).

Tabela 2 - Características físico-químicas do Ta (ASKELAND e PHULÉ, 2003)

Nome do Elemento	Tântalo
Símbolo	Ta
Número Atômico	73
Massa Atômica(u)	180,95
Raio Atômico	0,143
Valência	+2,+3,+4,+5
Eletronegatividade	1,5
Estrutura Cristalina	CCC
Densidade do Sólido (g/cm ³)	16,6
Ponto de Fusão (°C)	3.017
Ponto de Ebulição (°C)	5.458
Módulo de Elasticidade (GPa)	186
Dureza Brinell (MPa)	800

Na Medicina, a excelente resistência corrosão e alta compatibilidade biológica permitiram o uso do tântalo em íntimo contato com os tecidos e fluidos celulares em dispositivos tais como, eletrodos de marcapasso, placas de cranioplastia e como marcadores radiopacos (LEVINE *et al.*, 2006).

Na área médica e odontológica, o tântalo é utilizado em placas para reparação de fraturas no crânio, em parafusos para fixar ossos quebrados, pinos, fios e aplicações dentárias. Isso se deve a sua biocompatibilidade, pois sua inércia química faz com que não seja corroído por fluidos corporais e ao mesmo tempo não cause irritações no tecido vivo, não sendo, portanto, rejeitado pelo organismo (SOUSA, SILVA e GUERRA, 2013)

As excelentes propriedades individuais do titânio e do tântalo multiplicaram os estudos das ligas do sistema binário Ti-Ta por diversos autores. A Figura 3 apresenta o diagrama de fases binário Ti-Ta com as fases previstas para esse sistema. A fase α ocorre para concentração de tântalo inferior a 12%, enquanto a fase β para valores de concentração acima de 50% em peso (MASSALSKI *et al.*, 1990).

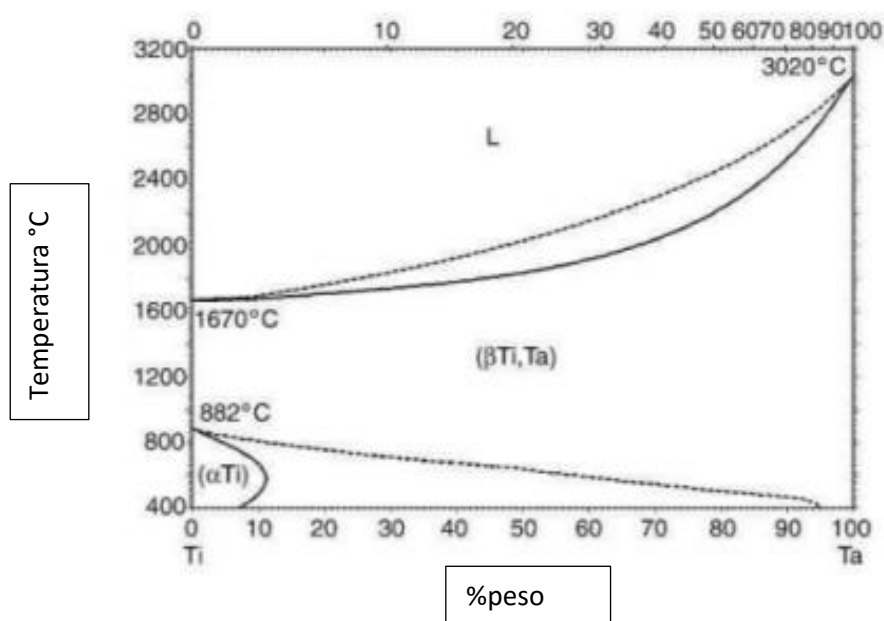


Figura 3. Diagrama de fases para o Sistema Ti-Ta (MASSALSKI *et al.*, 1990).

O tântalo se mostrou a partir de 1940, graças a sua excelente resistência à corrosão, radiopacidade, biocompatibilidade, e hemocompatibilidade, um metal promissor para implantes biomédicos e revestimentos de implantes com aplicações ortopédicas, dentárias e cardiovasculares (ZHANG *et al.*, 2015). Semelhante ao titânio, o tântalo é altamente biocompatível e não reativo no corpo. Relatos na literatura demonstram favorecimento da adesão celular, proliferação e diferenciação em estudos *in vitro*. Estudos conduzidos *in vivo* confirmaram o potencial osteogênico do tântalo (SAGOMONYANTS *et al.*, 2011). Testes de biocorrosão demonstraram alta resistência do nitrato de tântalo depositado por pulverização catódica sobre titânio puro revelando seu grande potencial para uso odontológico, uma vez que clinicamente que a biocorrosão



contribui para o acúmulo de biofilme sobre a superfície do implante, permitindo falhas e até mesmo fratura do implante instalado (ZHANG *et al.*, 2015).

Estudos que avaliaram o efeito dos teores de tântalo sobre o módulo de elasticidade dinâmico das ligas: Ti-10Ta, Ti-20Ta, Ti-30Ta, Ti-40Ta, Ti-50Ta, Ti-60Ta, Ti-70Ta e Ti-80Ta concluíram que o teor de tântalo influenciou significativamente os resultados, sendo que as ligas Ti30Ta e Ti-70Ta exibiram os menores valores de módulo de elasticidade, além da melhor combinação de elevada resistência/baixo módulo (ZHOU, NIINOMI e AKAHORI, 2004). Outrossim, ligas Ti-Ta com teores de tântalo acima de 30% mostram resistência à corrosão superior à liga Ti-6Al-4V e titânio comercialmente puro (ZHOU *et al.*, 2005) inclusive no meio salivar (MARECI *et al.*, 2009), sugerindo um grande potencial para aplicações odontológicas. Outro ponto positivo para a liga Ti30Ta é o seu menor valor para o módulo de elasticidade (em torno de 69 GPa) ficando mais próximo do módulo de elasticidade do osso se comparando com o titânio cp.

No entanto, ligas de tântalo com teores de 30 e 50%, ao sofrerem envelhecimento térmico, podem decompor as fases metaestáveis α'' e a fase ω . Para a liga Ti30Ta, o tratamento de envelhecimento a 723 K para 259,2 K parece não produzir mudança nas fases, já que a fase α e $\alpha+\beta$ se forma em temperaturas acima de 773 K e 823 K, respectivamente (ZHOU, NIINOMI e AKAHORI, 2004b).

Quando o comportamento de filmes de $Ti(Ta^{+5})O_2$ sobre a compatibilidade do sangue é observado com base no modelo de banda proibida óptica, o filme mostra boa hemocompatibilidade porque sua banda proibida óptica apresenta valores de 3,2 eV enquanto o fibrinogênio apresenta 1,8 eV. Isto implica em camadas mais finas de proteínas adsorvidas na superfície do filme o que melhora seu desempenho antitrombinogênico em dispositivos cardiovasculares onde a formação do coágulo de fibrina é um evento indesejável (CHEN *et al.*, 2002)

Trabalhos clássicos de Souza e Robin (2003) avaliaram a influência de ligas do sistema Ti-Ta em soluções de ácido sulfúrico com Ti-20, 40, 60 e 80 %peso Ta. Os autores concluíram que a resistência à corrosão das ligas aumentou com o aumento do Ta. Em estudos posteriores, Gill e colaboradores (2011) avaliaram resistência à corrosão da liga Ti30Ta obtida por dois tipos de processamento: metalurgia do pó e fusão em forno a arco voltaico. Ambas apresentaram boa resistência à corrosão embora o comportamento da liga processada por metalurgia do pó tenha sido ligeiramente superior. Os dois tipos de processamento permitiram o crescimento de células osteoblásticas humanas.

Recentemente, Zhang e colaboradores (2015) estudaram o comportamento de camada de TaN comparado ao titânio puro sobre a biocorrosão e observaram excelente

comportamento antibacteriano em saliva, sugerindo seu grande potencial se aplicado sobre implantes dentários.

3.2. Tratamentos de superfície do titânio e suas ligas

O tratamento de superfície dos implantes dentários tem papel fundamental na osseointegração promovendo alterações químicas e mudanças micromorfológicas capazes de estimular a formação óssea periimplantar (OH *et al.*, 2006).

As técnicas de modificação de superfície podem ser classificadas em três categorias com base nas modificações ocorridas na superfície do substrato: 1) adição de materiais com funções adequadas; 2) conversão da superfície existente em composições e /ou topografias com melhores características; 3) remoção do material existente para criar uma topografia específica (DUAN e WANG, 2006).

Outra classificação bastante empregada divide as técnicas de modificação de superfície de acordo com o tratamento aplicado em mecânicas, físicas e químicas (LIU, HUNZIKER e RANDALL, 2003)

Embora os tratamentos da superfície dos implantes de titânio permitam alterar a composição química, a energia superficial, a morfologia, a topografia e a rugosidade da sua superfície. O emprego de jateamento, ataque ácido, sol-gel e biofuncionalização por meio da deposição de filmes demonstraram controle das alterações na topografia e na energia superficial (ELLINGSEN *et al.*, 2004).

Alguns métodos mecânicos de modificação da superfície são jateamento, usinagem e polimento, que envolvem um tratamento físico ou remoção da superfície do material. Os principais objetivos de modificações mecânicas é alcançar uma topografia superficial específica e rugosa, remover contaminantes da superfície e/ou melhorar a adesão. Entre os métodos químicos estão: tratamento químico, tratamento eletroquímico (oxidação anódica), sol-gel e modificação bioquímica. Nos tratamentos químicos, eletroquímico e modificações bioquímicas, as reações ocorrem na interface entre o titânio e a solução (ALLAM, FENG e GRIMMES, 2008).

A maior parte das propriedades dos biomateriais, como a biocompatibilidade, resistência à corrosão, módulo de elasticidade e resistência à fadiga são altamente relevantes em termos de sua seleção para sua aplicação na área de saúde. A resposta dos biomateriais quando inseridos num organismo vivo não depende apenas da composição do material, mas também de sua estrutura como a textura da superfície, porosidade e interconectividade dos poros. O processo de usinagem e os tratamentos superficiais determinam as características da superfície dos implantes de titânio, em especial a estrutura eletrônica, cristalinidade, composição química, propriedades mecânicas e químicas (ALVES REZENDE *et al.*, 2016).



Nos últimos anos, tem ocorrido uma tendência para substituir superfícies tratadas mecanicamente por superfícies tratadas com produtos químicos, a fim de acelerar a osseointegração. Tratamentos alcalinos e térmicos são um método típico de modificação na superfície do titânio para melhorar a bioatividade. Óxidos bioativos, tais como titanato de sódio ($\text{Na}_2\text{Ti}_5\text{O}_{11}$ ou $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$), que tem uma superfície porosa nanoestruturada com média de poros de 150-200 nm, são criados por esses tratamentos (BORNSTEIN *et al.*, 2010).

Após ser feito o tratamento alcalino para a melhora da bioatividade da superfície do metal é possível empregar uma das técnicas mais promissoras para a deposição de apatita que é o método biomimético o qual mimetiza o processo de mineralização do osso humano, resultando no aumento da osseointegração. A técnica utiliza solução denominada SBF (*Simulated Body Fluid*) com composição, temperatura e pH similares ao fluido corpóreo.

Habibovic e colaboradores (2002) em trabalho clássico avaliaram o uso de três tipos de soluções de SBF: uma solução SBF convencional, uma solução preparada com uma concentração 5x superior e uma solução com teores de Mg^{2+} e $(\text{HCO}_3)^-$ reduzidos e sem K^+ e $(\text{SO}_4)^{2-}$. Os autores concluíram que para o crescimento de uma camada uniforme de apatita é necessário um pré-tratamento térmico, antes da imersão em SBF, e que as amostras imersas em solução com concentração 5x superior a solução convencional foram as que apresentaram maior crescimento de fosfato de cálcio.

Para as soluções SBF 5x, SBF 5x ($\text{HCO}_3^- \times 0$), SBF 5x ($\text{HCO}_3^- \times 3$) e SBF 5x ($\text{NaCl}^- \times 3$), o revestimento com Ca-P simultaneamente com a precipitação. A camada de fosfato de cálcio se apresentou densa e com cristais alongados. Tal como os precipitados, a deposição do revestimento foi dependente da composição da solução saturada. Já para a solução SBF 5x ($\text{NaCl}^- \times 0$), devido a uma baixa força iônica, o revestimento com Ca-P no substrato Ti-6Al-4V ocorreu no prazo máximo de precipitação da solução. Este início súbito de precipitação diminuiu acentuadamente a saturação da solução, e menos espécies iônicas ficaram disponíveis na solução para a nucleação Ca-P sobre Ti-6Al-4V. A camada de fosfato de cálcio apresentou constituída por cristais menores, e o substrato não foi totalmente revestido.

Wei e colaboradores (2002) estudaram diversos parâmetros de tratamento alcalino com posterior tratamento térmico e imersão em solução SBF, na tentativa de agilizar a formação de apatita na liga Ti-6Al-4V. As amostras foram tratadas em soluções de NaOH (3, 5, 10 e 15 mol/L) em temperaturas de 60 ou 80°C; por 1, 3 ou 7 dias. Verificou-se que o melhor tratamento para a liga Ti-6Al-4V ocorreu em solução de NaOH 5 mol/L a 80°C por 3 dias. As amostras tratadas nestas condições foram posteriormente submetidas a tratamento térmico a 500, 600 e 700°C por 1 hora, a fim de consolidar a camada de



hidrogel de titanato de sódio e melhorar sua adesão ao substrato. O tratamento térmico realizado a 600°C por 1 hora resultou na melhor adesão e melhor taxa de formação de apatita. Após a imersão em SBF, a formação de apatita sobre a liga Ti-6Al-4V ocorreu em apenas 3 dias.

Em 2008, Obata e colaboradores avaliaram a superfície de Ti-cp após tratamento hidrotérmico utilizando solução alcalina (0,05 mmol/L) em diferentes temperaturas. O tratamento hidrotérmico é um tipo de tratamento químico que pode ser usado para induzir a formação de uma superfície biotiva sobre o Ti cp e suas ligas. Em uma única etapa a capacidade de formar apatita pode ser elevada a partir da mudança da morfologia da superfície em solução NaOH. Para estes autores o emprego do tratamento hidrotérmico levou à formação de uma camada de titânia cristalina e não titanato de sódio como observado no tratamento alcalino convencional devido à baixa concentração de NaOH (0,05 mmol/L). Os autores acrescentam que o mecanismo de formação do revestimento de titânia ocorre da seguinte forma: uma fina camada de titânia amorfa é formada sobre o substrato sendo então cristalizada na forma de anatase e broquita dependendo da temperatura do tratamento hidrotérmico.

Trabalhos recentes de Kizuki e colaboradores (2013) destacam a importância da pureza da solução de NaOH para a formação da superfície bioativa.

3.3. Natureza da ligação osso/implante dentário

No contato entre o biomaterial e os fluidos fisiológicos, a camada de proteínas adsorvida irá alterar a interface de modo a prepará-la para a colonização celular futura, além de induzir interações indiretas entre as células e o material. A adsorção de proteínas é um processo que ocorre em questão de segundos após o contato do implante com os tecidos circunvizinhos, com formação de monocamada em cerca de 20-30 minutos. Após a formação da monocamada as células podem se aderir e proliferar em um período de 1 a 24 horas. Numerosas proteínas existem no organismo vivo e sua competitiva adsorção, desnaturação nas superfícies e participação na coagulação sanguínea estão diretamente envolvidos, e de forma crítica, com a biocompatibilidade e o desempenho clínico do implante (ALVES REZENDE *et al*, 2016).

De um modo geral a adsorção pode ser definida como a reação entre moléculas adsorvidas (proteínas) e sítios ativos do adsorvente (superfície do biomaterial). Em condições de alta concentração de proteínas o mecanismo é irreversível e ocorre em dois passos: em um primeiro momento a proteína adsorve na superfície do material e, a seguir, sofre alteração da sua conformação estrutural de modo irreversível, com consequente desnaturação da proteína. Em situações de baixa concentração a adsorção quase sempre se mostra reversível. A importância da adsorção de proteínas no processo de

osseointegração resulta principalmente da tendência inerente que as proteínas têm de se depositarem na superfície do titânio como um adsorvato fortemente ligado, e da influência decisiva que estes depósitos têm nas interações subsequentes entre as células e o implante (YASEEN *et al.*, 2008).

Estudos demonstraram que em condições estáticas as proteínas do sangue tendem a ser rapidamente adsorvidas em uma monocamada. A aproximação do modelo clássico de Langmuir (Figura 4) tem sido utilizada para ajustar dados de adsorção de proteínas na superfície de um biomaterial. Assim, a quantidade de proteína adsorvida por unidade de área em relação à concentração de equilíbrio de proteína em solução origina uma curva que cresce monotonicamente com o aumento da concentração de proteína no fluido, até que um platô seja alcançado. A concentração atingida pelo platô é referente à concentração da monocamada (LATOURET, 2008).

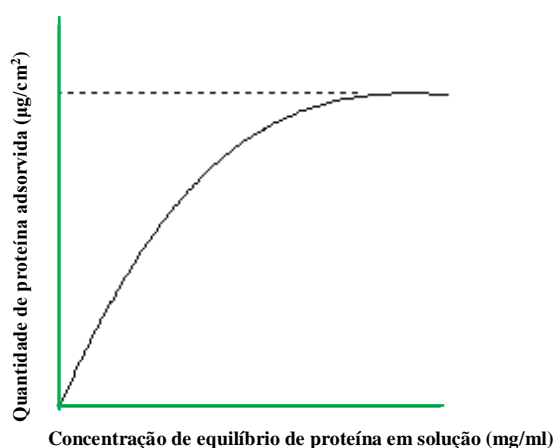


Figura 4. Isoterma de Langmuir

Segundo isoterma de Langmuir, a constante de equilíbrio de adsorção é dada pela razão entre a constante de dessorção e a constante de adsorção. Quanto maior a constante de equilíbrio de adsorção, menor é a interação entre as proteínas adsorvidas e as superfícies (LANGMUIR, 1918)

Algumas limitações são apontadas para o modelo de monocamada para adsorção de proteínas em superfícies sólidas. A primeira restrição refere-se à própria equação de Langmuir, que é deduzida, no caso ideal, para a adsorção de gases em sólidos. A segunda diz respeito ao desconhecimento da área superficial real disponível para que a adsorção aconteça. Também a orientação estrutural da proteína também não é conhecida. Outra restrição do modelo é que não são consideradas interações laterais entre as moléculas adsorvidas, principalmente para altos valores de proteína adsorvida por unidade de área do material. No entanto, mesmo com limitações, o modelo da monocamada parece ajustar de modo adequado os dados de adsorção, além de

apresentar valores muito próximos aos valores de monocamada esperados (LATOURE, 2008).

Biopolímeros complexos, as proteínas são constituídas por quatro níveis estruturais: primário, secundário, terciário e quaternário. O nível primário compreende a sequência linear específica dos 20 L-aminoácidos codificados pelo DNA celular, unidos por ligações peptídicas. A organização desta cadeia polipeptídica primária em α -hélices, folhas- β e *loops* irão determinar o nível secundário. A conformação local de algumas regiões da cadeia polipeptídica em α -hélice, β -pregueada e dobras β caracterizam o nível secundário. Os elementos da estrutura secundária por sua vez irão se organizar para formar o nível terciário em um arranjo tridimensional da cadeia polipeptídica, inclusive com interações entre aminoácidos mais distantes. O nível quaternário compreende o arranjo tridimensional de diferentes cadeias polipeptídicas, cada uma com um terminal inicial N-terminal e um terminal final C-terminal, carregados, respectivamente, positiva e negativamente (LATOURE, 2008).

Sempre que uma proteína é adsorvida à superfície de um biomaterial mecanismos para diminuição da energia deflagram dessorção, difusão superficial ou relaxação estrutural da proteína, com alterações na forma, dimensão e área de contato das proteínas em relação a sua conformação antes da adsorção. Se estas alterações forem permanentes, diz-se que a proteína foi desnaturada. Pelo modelo de adsorção esquematizado na Figura 5, a partir da concentração da proteína na solução, modulada pelas taxas de reação direta e inversa, ocorre adsorção de determinada concentração da proteína, a qual, por sua vez modulada pela taxa de reação final, culmina na concentração de adsorção irreversível (LATOURE, 2008).

Quando a superfície do material entra em contato com várias proteínas ao mesmo tempo o processo de adsorção é mais complexo, uma vez que há competição entre as diferentes proteínas na reação com a superfície

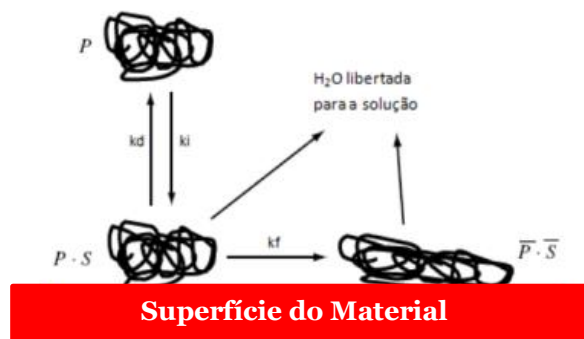


Figura 5. Processo de adsorção de proteína

Proteínas de menor peso molecular serão adsorvidas inicialmente e substituídas por proteínas com maior afinidade e com maior peso molecular posteriormente,

caracterizando o *Efeito de Vroman* (Figura 6). Importante observar que as propriedades do meio biológico tais como pH, temperatura e força iônica desempenham papel essencial na singularidade estrutural da proteína, isto é, na localização ordenada e preferencial de resíduos polares na superfície e apolares no interior da molécula (LATOURE, 2008).

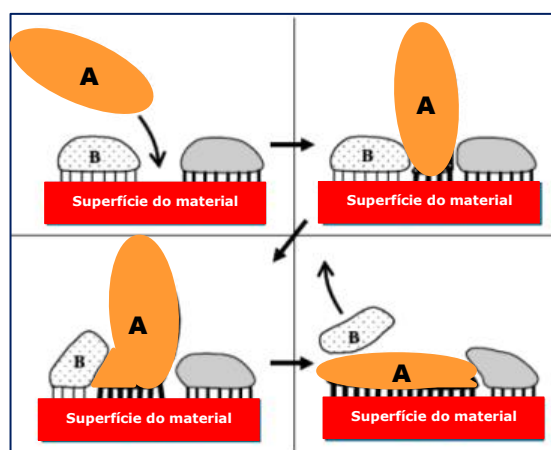


Figura 6. Efeito de Vroman (Adaptado de LATOUR, 2008)
 Proteínas com maior peso molecular e afinidade (A) substituindo proteínas de menor peso molecular (B)

Neste processo de interação entre os tecidos vivos e o implante dentário, a adsorção de proteínas é seguida da formação dos botões plaquetário e de fibrina. A despeito da geometria do implante dentário, a arquitetura cortical vascular será sempre destruída pelo trauma cirúrgico. Os danos aos vasos sanguíneos ocorrem de forma simultânea e sincronizada à adsorção de proteínas (ALVES REZENDE *et al.*, 2016).

Na sequência, o coágulo de fibrina se organiza e inicia sua ação estabilizadora sobre o coágulo primário de plaquetas. Duas vias caracterizam essa fase: via intrínseca (ou via do fator de contato) e via extrínseca (ou via do fator tecidual), embora ocorra a participação de fatores de contato e tecidual nas duas vias simultaneamente. O que ativa a via extrínseca é a exposição do fator tecidual ao espaço intravascular após a lesão do endotélio/trauma ou pela liberação de citocinas. O fator tecidual liga-se ao fator VII ativado (Fator VIIa) que corresponde a 1% de todo fator VII circulante. O complexo fator tecidual/fator VIIa ativará os fatores IX e X, e este o Fator V, formando um complexo que tem como resultado final a formação de pequena quantidade de trombina a partir da protrombina. Sob ação do fator Va a protrombina tem duas ligações peptídicas quebradas. A protrombina é constituída por uma única cadeia polipeptídica com aproximadamente 608 aminoácidos e três cadeias de oligossacarídeos. A trombina formada será capaz de ativar plaquetas, fator VIII, fator V e fator XI. Sobre a superfície da plaqueta ativada o complexo Fator VIIIa/Fator IXa ativará o fator X com eficiência 50 vezes maior que o complexo Fator Tecidual/Fator VIIa. Como resultado o Fator Xa irá se



ligar ao Fator Va em outro local da superfície plaquetária formando o complexo protrombinase, gerador de grandes quantidades de trombina a partir do Fator Xa. A trombina formada converterá fibrinogênio em fibrina, por meio da quebra seletiva de ligações Arg-Gly, promovendo a ativação plaquetária e ativando o fator XIII, que responde pela polimerização da fibrina e pela maior resistência do coágulo. Outra via de coagulação sanguínea envolve o fator XII, cininogênio de alto peso molecular, precalicreína e fator XI com posterior ativação do fator IX. O papel desempenhado por esta via é bastante discutido já que a deficiência do fator XII não provoca alteração na coagulação, ao contrário da deficiência do fator XI, a qual pode ocasionar episódios moderados de sangramento. A deficiência do fator XI ocasiona alterações da coagulação com pequeno impacto clínico (ROBERTS *et al.*, 2011).

Para a formação do coágulo de fibrina, inicialmente monômeros de fibrina se polimerizam em longos filamentos que se ligam entre si por fracas pontes de hidrogênio, formando um frágil reticulado. Na sequência, o fator estabilizador de fibrina atua de modo enzimático formando pontes covalentes entre os monômeros de fibrina e entre as cadeias poliméricas adjacentes, assegurando resistência à malha de fibrina formada, resistência essa essencial à sustentação das etapas seguintes de agregação e proliferação celular culminando com a formação de tecido ósseo (POSMA, POSTHUMA e SPRONK, 2016).

Vários autores argumentam que o principal fator para o sucesso de uma cirurgia de implante são a formação e a integridade da interface osso/implante. Isso implica em boa ligação e transferência adequada de tensões. Uma gama de elementos contribui para a integridade da interface, tal como o material do implante, macrogeometria do implante, tipo de carregamento (nível e distribuição de tensões), resposta biológica do material do implante, estabilidade primária, mecanismo de ligação do tecido ósseo ao implante, microgeometria do implante (tamanho, forma e distribuição da porosidade superficial), recobrimento de superfície (propriedades mecânicas, químicas e biológicas do recobrimento além do coeficiente de adesão do recobrimento), viabilidade e propriedade mecânica do tecido circunvizinho, remodelamento ósseo e componentes biológicos do trauma cirúrgico (GAIFULLIN *et al.*, 2016).

3.4. Molhabilidade e energia superficial dos implantes

A energia de superfície e a molhabilidade são considerados parâmetros de extrema importância para a osseointegração dos implantes dentários, já que os mesmos atuarão em contato íntimo com meios líquidos (SARTORETTO *et al.*, 2016)

A aplicação de tratamentos sobre a superfície do titânio pode modificar as propriedades de molhabilidade e o desempenho biológico, além de modificar a topografia de superfície. Vários estudos têm sido realizados para se tentar explicar a influência da

energia de superfície de um material de implante sobre o comportamento celular (VELASCO-ORTEGA *et al.*, 2016).

Acredita-se que estas propriedades possuam efeito seletivo sobre a configuração e conformação das proteínas que são adsorvidas sobre um substrato, e que a associação de fatores sorológicos com a superfície do material, previamente à deposição local de células, é influenciada pela energia de superfície, que é sensível à rugosidade e topografia da superfície do implante (ALVES REZENDE *et al.*, 2016).

A água possui propriedades polares que, por meio de pontes de hidrogênio geram fortes interações biológicas em meio aquoso, as quais podem ser repulsivas ou atrativas, determinando a adesão de substâncias sobre uma superfície. A tensão superficial e a energia superficial estão relacionadas ao ângulo de contato (θ), o qual é definido como o ângulo formado pela tangente entre duas interfaces em uma linha trifásica de contato, quando um líquido tem a capacidade de se espalhar sobre a superfície de um substrato como demonstrado na Figura 7 (COUTINHO e ELIAS, 2009).

Quando este ângulo é menor que 90° , diz-se que o material possui uma característica hidrofílica; quando é maior que 90° , esse possui uma característica hidrofóbica. Essa propriedade é denominada molhabilidade do material, e está ligada à energia de superfície do material. Em tecido vivo, como o osso, tem se observado que tanto a hidrofiliabilidade como a hidrofobicidade influenciam de forma marcante o comportamento celular (COUTINHO e ELIAS, 2009).

O conceito de energia de superfície pode ser compreendido usando um líquido como exemplo. Átomos e moléculas do líquido podem se mover livremente procurando ocupar uma posição de menor energia potencial, ou seja, um lugar onde as forças (atrativas e repulsivas) estejam em equilíbrio. No entanto, as partículas na superfície do material experimentam apenas forças dirigidas para dentro do líquido (Figura 8), garantindo as superfícies maior energia (SADER *et al.*, 2005).

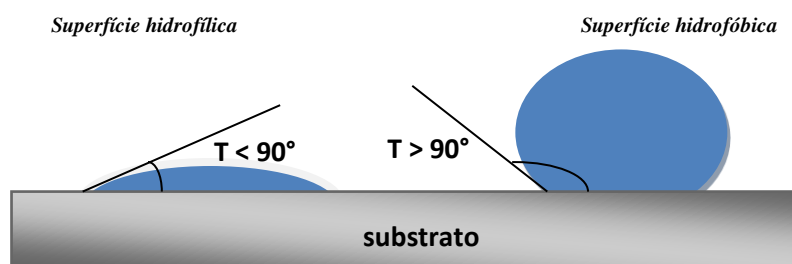


Figura 7. Representação esquemática do ângulo de contato (Adaptado de COUTINHO e ELIAS, 2009)

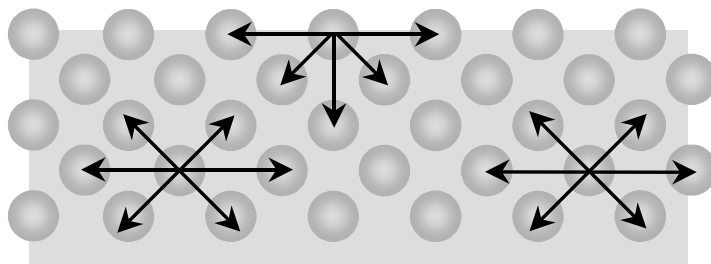


Figura 8. Forças atuando em átomos ou moléculas no interior e na superfície de um material (Adaptado de SADER *et al.*, 2005).

Para aumentar a molhabilidade pode-se utilizar dois métodos. Um método envolve o aumento da energia de superfície através da incorporação de grupos polares na sua estrutura. O segundo método envolve o princípio da minimização da barreira de energia, através do aumento de rugosidade do material, o que gera um conseqüente aumento na resistência adesiva. Esses dois métodos são complementares e um melhor entendimento dos resultados experimentais é obtido quando eles são combinados (DORAI, 2003).

Algumas respostas estão sendo obtidas pela compreensão dos fenômenos da interface. O mapeamento das diversas topografias tem sido de grande relevância para entender o comportamento da fixação dos implantes às células. O estudo da molhabilidade e da energia de superfície tem sido de grandes auxílios e demonstrado a relevância da hidrofília do titânio (LI *et al.*, 2016)

A rugosidade gerada pelos tratamentos de superfície tende a aumentar a energia de superfície e conseqüentemente a molhabilidade, promovendo maior capacidade hidrofílica dos implantes, fator relevante em relação ao ambiente biológico (LI *et al.*, 2016)

3.5. Biomateriais para tratamento/preenchimento da loja cirúrgica em situações de estabilidade primária comprometida

Substitutos ósseos homogêneos e aloplásticos vêm sendo usados a fim de melhorar as condições do leito cirúrgico e o processo de reparação em casos específicos tais como sobrefresagem, fenestrações, baixa densidade óssea e complementação alveolar pós-exodontia (BALLA *et al.*, 2010). Também a modificação na morfologia da superfície do implante que mimetize a arquitetura do tecido natural por meio da bioativação da superfície tem demonstrado melhorar as interações celulares e promover a formação de tecido saudável (RUCK *et al.*, 2010).

Dentre os substitutos aloplásticos incluem-se as biocerâmicas à base de sais de fosfato de cálcio, polímeros e produtos à base de colágeno e fibrina (SIMSON *et al.*, 2012).



Os adesivos fibrínicos, também conhecidos como selantes de fibrina e cola de fibrina são produtos não citotóxicos, oriundos de proteínas do plasma humano, que mimetizam a via final da rede de coagulação. Nesses produtos, o fibrinogênio é proteoliticamente clivado e convertido em polímeros de fibrina pela ação da trombina. O Fator XIII, quando ativado pela trombina na presença de cálcio, reage com os polímeros de fibrina resultando em coágulo estável, insolúvel e semelhante ao coágulo fisiológico. A lise prematura do coágulo é impedida pela presença de aprotinina, um inibidor da fibrinólise (YOU *et al.*, 2007).

O selante de fibrina tem boa tolerabilidade e raríssimos casos de eventos adversos têm sido relatados. Estes materiais são utilizados em diferentes campos cirúrgicos como agentes hemostáticos e indutores de processo de cicatrização (HERMETO *et al.*, 2012).

Trabalhos iniciais de Perka e colaboradores (2000) demonstraram efeito positivo do adesivo fibrínico associado a células do periósteo na formação de tecido ósseo em coelhos após 28 dias de observação. Resultados semelhantes foram encontrados por Isogai e colaboradores (2000) em camundongos após 12 semanas de observação. Hermeto e colaboradores (2012) demonstraram melhor comportamento do adesivo fibrínico Tissucol® em comparação ao plasma rico em plaquetas em situações de enxerto cutâneos de espessura completa em cães.

O adesivo fibrínico é considerado *scaffold* por vários autores, em razão de servir como arcabouço e /ou ancoragem para fixação e crescimento celular (YOU *et al.*, 2007). Ten Hallers e colaboradores (2007) propuseram a estabilização imediata de implantes de titânio por meio de adesivo fibrínico/malha de polipropileno com base nos resultados de seus estudos em tecido conjuntivo subcutâneo de ratos, os quais apontaram ausência do material em 12 semanas de observação.

As principais características de fibrina são elevadas resistência à tração, força adesiva, biocompatibilidade e reabsorção. Um grande evento adverso seria a lise prematura do coágulo de fibrina e hemorragia recorrente, o que pode ser evitado por inibidores de fibrinólise, tais como ácido epsilon aminocaproico e ácido tranexâmico (FURST *et al.*, 2007).

A quebra da fibrina pela ação da plasmina é a base da fibrinólise. Durante a coagulação sanguínea, a rede de fibrina formada estabiliza o tampão plaquetário. A fibrinólise se antagoniza à coagulação. Participam dela o plasminogênio e o ativador tecidual do plasminogênio (t-PA), protease que transforma o plasminogênio em plasmina. A fibrina é estabilizada com formação de ligações cruzadas pela ação do fator XIII. A lise do coágulo antes da formação das ligações cruzadas origina os produtos de degradação

da fibrina e do fibrinogênio (PDF). A lise do coágulo após a estabilização da fibrina origina os D-dímeros (TOMCZYK *et al.*, 2016).

Os antifibrinolíticos inibem a fibrinólise e, conseqüentemente, impedem ou diminuem a formação dos produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio, que têm ação deletéria sobre a função plaquetária. Além dessa ação, diminuem a conversão do plasminogênio em plasmina, que tem atividade proteolítica nos receptores plaquetários. Atualmente, são três os agentes antifibrinolíticos mais empregados: um inibidor de proteases séricas de amplo espectro: aprotinina, e dois análogos do aminoácido lisina, com fórmulas estruturais semelhantes e inibidores da fibrinólise: ácido tranexâmico e ácido épsilon aminocapróico. O ácido tranexâmico é de seis a dez vezes mais potente que o ácido épsilon aminocapróico, além de apresentar maior afinidade pelo plasminogênio, maior atividade antifibrinolítica e maior tempo de ação. A atividade antifibrinolítica se deve à formação de complexos reversíveis com o plasminogênio (PROKOPCHUK-GAUK e BROSE, 2015)

A ativação da cascata de coagulação é imediata à implantação de biomateriais em tecidos duros e moles e seu contato com sangue. Atribui-se à trombogenicidade do titânio papel decisivo na sua osseointegração, de modo que a interação das células sanguíneas e plaquetas com a superfície dos implantes dentários irá determinar todo o processo de osseointegração (HONG, KURT e THOR, 2013).

Alves Rezende e colaboradores (2016) observaram em ratos o favorecimento da geração do coágulo sanguíneo onde a parede do vaso sanguíneo que foi rompido é coberta por um coágulo de fibrina para parar o sangramento e ajudar a reparar o tecido danificado e podemos observar também a formação óssea e osseointegração pela ação do ácido tranexâmico, aumentando a capacidade osteogênica dos implantes de titânio cp.

O ácido tranexâmico é livremente solúvel em água. O ácido tranexâmico a 5% é algumas vezes prescrito para lavagem da cavidade bucal após exodontias ou na forma de pasta. Para o preparo da solução, um comprimido de 500 mg triturado é misturado a soro fisiológico e filtrados os excipientes insolúveis para resultar em solução límpida. Para o preparo da pasta, um comprimido de 500 mg deve ser macerado e colocado em gaze ou mesmo diretamente sobre a ferida cirúrgica (ALVES REZENDE *et al.*, 2016).

4. *Materiais e Métodos*

4.1. Usinagem e Tratamento da Superfície dos Implantes

Para o estudo foram confeccionados 32 implantes de Titânio comercialmente puro (cp) Grau 4 e 32 implantes da liga Ti30Ta, os quais foram divididos em grupos de acordo com a Tabela 3. Análises microestruturais foram realizadas para caracterização da superfície. Para tanto, além dos implantes, foram também confeccionados 10 discos em titânio cp e 10 discos em Ti30Ta ($\varnothing 10.0 \times 3.0$ mm). Os implantes foram usinados em torno CNC STAR®, modelo SR-20R11, com potência de 2,2 kW. Foi empregada ferramenta de roscamento externo ISCAR® 16 ER0.80 ISO IC 908 (metal duro revestido com TiAlN) e fluido de corte ECOCUT 910 (FUCHS®) em abundância até se atingir a dimensão de $\varnothing 2.1 \times 2.8$ mm (Figura 9). Os discos foram lixados até a grana 1000. Para confecção dos implantes e discos de titânio comercialmente puro foi utilizado o material adquirido com formato de barra cilíndrica (Sandinox, Indústria e Comércio Ltda).

Tabela 3. Distribuição dos implantes

Material de Implante	Nº Implantes	TRATAMENTO
Ti cp	16	Usinado
Ti cp	16	Bioativação de superfície HTBM (Tratamento Hidrotérmico + Tratamento Biomimético)
Ti30Ta	16	Usinado
Ti30Ta	16	Bioativação de superfície HTBM (Tratamento Hidrotérmico + Tratamento Biomimético)

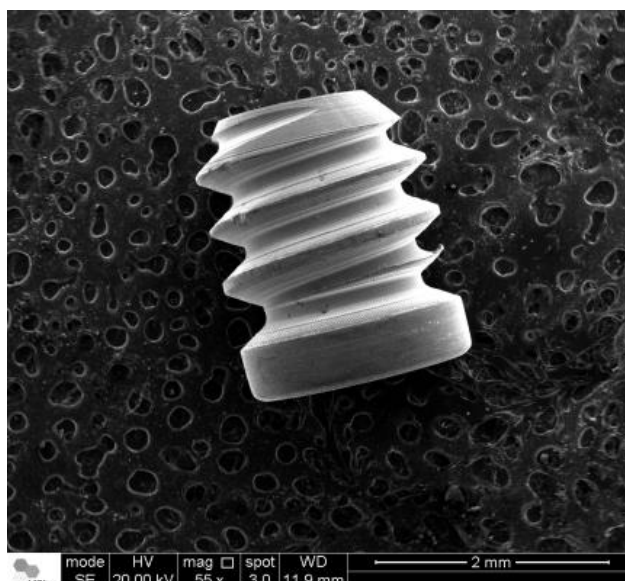


Figura 9. Implante usinado de Ti30Ta



As amostras da liga Ti30Ta foram obtidas a partir do titânio comercialmente puro (grau 4) e tântalo, na forma de pedaços de chapas laminadas, inicialmente procedeu-se à limpeza desses materiais em razão da oxidação dos elementos quando expostos ao ar. Foi realizada a decapagem química a partir de solução composta por 50 ml de ácido sulfúrico (H_2SO_4), 20 ml de ácido fluorídrico (HF), 20 ml de ácido nítrico (HNO_3) e 10 ml de água destilada.

Após limpeza, os materiais foram pesados em balança analítica com as composições indicadas e fundidos em forno a arco voltaico com atmosfera inerte (gás argônio), câmara e cadinho de cobre refrigerado a água (Departamento de Materiais e Tecnologia/Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá, UNESP)

Nesse tipo de equipamento, o eletrodo (cátodo) é uma ponta de tungstênio e o material é colocado no interior do cadinho de cobre, que funciona como anodo. Após colocar o material no equipamento, e fechá-lo devidamente, foi feita lavagem com argônio. A lavagem consistiu em aplicar vácuo até pressão de 10^{-2} mbar. Posteriormente o vácuo foi quebrado com a injeção de argônio. Esse procedimento foi realizado três vezes, sendo que na última injeção de argônio foi mantida a pressão de 1 atm. A aplicação do arco foi feita por meio de pedal, e o eletrodo foi movimentado sobre o material para que ocorresse a fusão completa.

Após sua fusão, os lingotes foram retirados do forno, pesados em balança analítica para assegurar que não houve variação na massa e, portanto, que se manteve a proporção da liga. Na sequência, os lingotes foram tratados em forno tubular, aquecido a partir da temperatura ambiente até $1000^\circ C$ a uma taxa de aquecimento de $16^\circ C/min$ e assim mantidos por 24 horas. O resfriamento lento ocorreu dentro do forno.

Sabe-se que a fase α apresenta a maior resistência à deformação e para facilitar o próximo processo que é o do forjamento rotativo, a liga foi submetida ao tratamento térmico de solubilização para estabilizar a fase α'' , que embora apresente menor resistência a deformação que a fase α , é superior a fase β . Para tanto, os espécimes foram aquecidos a uma taxa de aquecimento de $15,5^\circ C/min$ até a temperatura de $950^\circ C$ e mantidos por 120 minutos. Ao final desse processo, foram resfriados rapidamente em água com gelo.

Posteriormente ao tratamento térmico foi realizado o forjamento a frio dos lingotes, onde foram obtidos tarugos com 13 mm. O forjamento foi realizado em prensa rotativa, FENN, utilizando matrizes 6F (2" até 3/8") e 3F (1/2" até 1/8"), com potência de aproximadamente 30 CV (HP) e velocidade de 1700 rpm, pertencente ao Departamento de Engenharia de Materiais/ Escola de Engenharia de Lorena, USP. A cada passe ocorreu a troca de matrizes (martelos), causando uma redução da ordem de 20% no diâmetro das amostras, possibilitando um diâmetro final de 13 mm.

O tratamento hidrotérmico da superfície dos implantes de Ti-cp e Ti30Ta foi baseado na metodologia preconizada por Nakagawa e colaboradores (2005) e Nagakawa e Yamazoe (2009) e adaptada por Souza (2014). Inicialmente, os implantes foram lavados em ultrassom com acetona por 15 minutos, de forma a ficar completamente submersas e na posição vertical, para que fossem removidas impurezas. A seguir foram secas em estufa a 40°C por 24h e submetidas a autoclavagem. Para tanto foram preparados 200 ml de solução NaOH (5 mol/L), a qual foi distribuída em recipientes de Teflon. Cada recipiente recebeu um implante em posição vertical. Os recipientes foram tampados e colocados em autoclave a 120°C por 60 minutos (Figura 10).



Figuras 10. Aparelhos utilizados no tratamento hidrotérmico (a) banho maria (b) autoclave (c) mesa agitadora

Na sequência os implantes foram imersos em solução de SBF. A composição escolhida para a elaboração do SBF foi a proposta por Barrere e colaboradores (2002), cuja concentração dos componentes é cinco vezes maior do que a solução original proposta por Kokubo (1998).

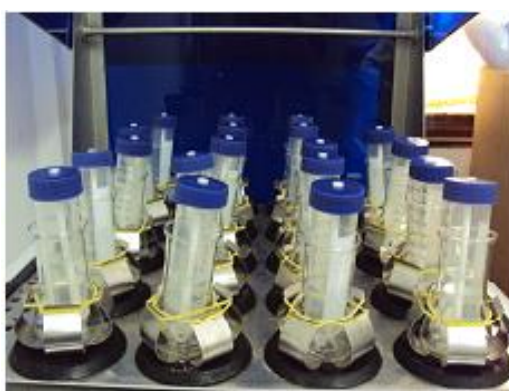
Neste processo ocorre a deposição do revestimento de fosfato de cálcio uniforme em apenas 24 horas. Esta concentração relativamente elevada na interface revestimento/substrato inibe a precipitação da solução e favorece a formação do revestimento de Ca-P.

Na Tabela 4 é possível verificar a composição que foi empregada. Os reagentes foram pesados em balança analítica e misturados na água deionizada à 36,5°C, em seguida colocou-se gás CO₂ para o ajuste do pH (7,4) na solução e deixou durante 20 minutos até que a solução ficasse transparente. Cada amostra foi imersa em 30 mL de solução de SBF dentro de um tubo Falcon. Os tubos foram colocados em uma mesa agitadora (Figura 11) a 36,5 °C com rotação de 175 rpm durante 24 horas. Após esse período as amostras foram retiradas, lavadas com água destilada e secas em estufa a 40°C por 24 horas.

Após essa etapa todos os implantes (Ti-cp e Ti30Ta), com e sem tratamento de superfície, foram esterilizados por meio de radiação gama (25 kGy) e acondicionados individualmente para posterior emprego cirúrgico.

Tabela 4. Composição SBF (Barrere *et al.*, 2002)

COMPOSIÇÃO SBF	
COMPONENTE	UNIDADE (g/l)
NaCl	40,0
MgCl ₂ .6H ₂ O	1,52
CaCl ₂ . 2H ₂ O	1,84
Na ₂ HPO ₄ . 2H ₂ O	0,89
NaHCO ₃	1,76

**Figura 11.** Mesa agitadora para tratamento biomimético

Para caracterização das superfícies foi realizada análise microestrutural nos discos de titânio comercialmente puro e de liga Ti30Ta, por meio de microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia por energia dispersiva (EDS), difração de raios X e ângulo de contato.

A análise por microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi realizada em microscópio MEV FEI Company–Inspect S50 (Figura 12a) do Laboratório de Caracterização Estrutural do Departamento de Materiais, UFSCAR. Espectroscopia por energia dispersiva (EDS) acoplada ao MEV foi utilizada para avaliação dos elementos químicos contidos na camada depositada sobre a superfície.

As medidas de difração de raios X foram realizadas em difratômetro PANalytical, modelo Empyrean (Figura 12b) do Departamento de Engenharia de Materiais/ Escola de Engenharia de Lorena, USP para análise da estrutura cristalina.

A molhabilidade das superfícies foi avaliada por meio da mensuração do ângulo de contato obtido na superfície utilizando-se um aparelho Automático da Marca Kruss Modelo DSA100, no modo de gota séssil com 5 gotas/microlitro, com aquisição de imagens e medição dos valores de ângulos através do software DAS 3 (Figura 12c).

O formato que uma gota de líquido assume em contato com uma superfície sólida depende do ângulo θ que a gota de líquido faz com a superfície sólida. O líquido molhará completamente a superfície quando $\theta=0$ porque a nova superfície criada possui energia de superfície γ menor do que a superfície original. No outro extremo, a ausência completa de molhamento ocorre quando $\theta=180$. O molhamento parcial existe no intervalo de ângulos de contato compreendidos entre $0^\circ < \theta < 90^\circ$. O molhamento de um sólido por um líquido ocorre quando a interação entre as moléculas do líquido com a interface sólida é maior do que a interação das moléculas entre si.



Figura 12. Aparelhos para análise (a) Microscópio Eletrônico de Varredura (b) Difratorômetro de raios X (c) Medidor de ângulo de contato

4.2. Material para Tratamento/Preenchimento da Loja Cirúrgica

Os materiais que foram utilizados no experimento para preenchimento da cavidade cirúrgica previamente à instalação dos implantes estão elencados na Tabela 5.

O ácido tranexâmico foi utilizado em solução a 5%, pois nesta concentração é possível controlar a fibrinólise sem efeitos tóxicos sobre o organismo. Para tanto, 5 g foram diluídas em 95 ml de soro fisiológico. A solução foi duplamente filtrada para não ficarem partículas na solução. Para a armazenagem e manipulação desses materiais foram obedecidas, rigorosamente, as recomendações do fabricante.

Para a aplicação do adesivo fibrínico é utilizada uma seringa dupla que faz a aplicação dos dois componentes simultaneamente. O fibrinogênio é reconstituído com solução de aprotinina para produzir o primeiro componente do adesivo. A trombina é reconstituída em solução de cloreto de cálcio para produzir o segundo componente.

Tabela 5. Material para preenchimento do defeito ósseo

MATERIAL	COMPOSIÇÃO	FABRICANTE
Tissucol®	Fibrinogênio, trombina, aprotinina, cloreto de cálcio	Immuno SA
Transamim®	C ₈ H ₁₅ NO ₂	Nikkho SA

4.3. Procedimento Cirúrgico

A investigação foi desenvolvida dentro do paradigma tradicional, quantitativo e qualitativo, por meio de abordagem experimental, após sua metodologia ser avaliada e aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animal (CEUA) da Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP (Anexo I - Certificado CEUA 2015/00314).

O experimento utilizou 64 (n=8) ratos machos com peso entre duzentos e cinquenta e trezentos gramas, da espécie *Rattus norvegicus*, ordem *Rodentia*, linhagem *Wistar*, distribuídos em dois grupos, com 32 animais cada (Grupo A/Ticp e Grupo B Ti30Ta) e estes subdivididos em quatro grupos. Os grupos foram nomeados da seguinte forma: AI, AII, AIII, AIV, BI, BII, BIII e BIV (Tabela 6).

Tabela 6. Grupos experimentais (A/Ticp ou B/Ti30Ta)

GRUPO	Nº ANIMAIS	TRATAMENTO
GRUPO I	8	Usinado
GRUPO II	8	Usinado/ Adesivo Fibrínico/Ácido Tranexâmico
GRUPO III	8	Bioativo (NaOH + SBF)
GRUPO IV	8	Bioativo/ Adesivo Fibrínico / Ácido Tranexâmico

O tamanho da amostra (número de animais) foi baseado em relações matemáticas entre o valor do efeito estudado (a diferença biologicamente significativa), o desvio padrão (obtido no piloto), o nível de significância (0,05%) e o poder da prova (80%-90%), de acordo com Scheibe (2008).

Durante todo o experimento, os animais permaneceram alojados em gaiolas plásticas padronizadas (39x32x16cm) com forração de maravalha (estéril) e mantidos em



temperatura controlada de aproximadamente 21 graus centígrados, com ciclo de luz claro-escuro de 12 horas (luz de 6:00 às 18:00 horas), tendo água e ração à vontade no Laboratório de Experimentação do Biotério da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, UNESP.

Todos os experimentos foram realizados entre 07:30 e 09:30 horas, com objetivo de minimizar as influências circadianas. Os procedimentos de manipulação, alimentação e limpeza foram realizados seguindo rotina habitual.

O material de consumo utilizado foi lâmina de bisturi nº 15, fios de sutura mononylon 4.0, campos estéreis (babador adulto), clorexidina 0,12 %, solução fisiológica 0,9 %, seringas estéreis de 20 ml e gazes estéreis.

O instrumental cirúrgico utilizado constou de cabo de bisturi nº 3, descoladores de Freer e Molt, pinça anatômica, pinça Adson, porta-agulha tipo Castroviejo, pinça de titânio, kit adaptado para colocação dos implantes (broca piloto e chave para posicionamento e inserção), contra-ângulo redutor 16:1, modelo 3624 N marca Kavo® e motor marca Driller® Modelo BLM 600 Plus.

O procedimento cirúrgico foi realizado de acordo com metodologia proposta por De Oliveira e colaboradores (2012), sob anestesia geral com Cloridrato de Xilazina (Dopaser – Laboratório Calier do Brasil LTDA – Osasco, São Paulo, Brasil) e Cloridrato de Ketamina (Vetaset – Fort Dodge, Saúde Animal LTDA, Campinas, São Paulo, Brasil) na dose de 40-80 mg/kg Ketamina para 5-10 mg/kg de Xilazina, via intraperitoneal.

Após a indução anestésica a tibia direita foi tricotomizada em sua porção ventral, higienizada com gaze e solução fisiológica a 0,9 % e a antissepsia da região foi realizada com Clorexidina 0,12 %.

O animal foi posicionado em decúbito dorsal e o local de eleição para a incisão foi estabelecido pela porção mais volumosa do tecido ósseo, por meio de palpação, sendo realizada com cabo de bisturi nº 3, montado com lâmina nº 15. Para o descolamento utilizou-se além da pinça de Adson com dente, os descoladores de Freer e de Molt. Esses mesmos instrumentos, juntamente com pinça anatômica auxiliaram no afastamento do retalho e estabilização da tibia. A secagem do campo operatório foi realizada com gaze estéril.

Os implantes foram esterilizados por meio de radiação gama. O preparo do local para a inserção do implante foi realizado com broca em baixa rotação, montada em contra-ângulo redutor e, ligado ao motor elétrico (velocidade de 1200 rpm e um torque de 35 N/cm). A perfuração da tibia foi realizada em apenas um estágio. A refrigeração foi realizada através de irrigação copiosa com solução fisiológica a 0,9 %.

O implante, após ser removido do grau cirúrgico estéril por meio de pinça de titânio, foi levado ao local da sua instalação. Obedeceu-se ao preparo prévio da loja cirúrgica de acordo com o grupo ao qual o animal pertencia (Tabelas 5 e 6).

Finalizou-se o ato operatório com o fechamento primário dos tecidos, por meio de suturas simples, com fio nylon 4-0, montado em agulha atraumática, semicircular, de 1,5 cm de comprimento, secção triangular, por planos e com auxílio de pinça Adson. No pós-operatório os animais receberam medicação analgésica (25 mg diclofenaco sódico) durante 3 dias e antibioticoterapia (ampicilina 500 mg I.M.) por uma semana.

4.4. Eutanásia e Coleta do Material

A eutanásia foi realizada decorridos 60 dias após a instalação dos implantes, de acordo com a legislação vigente e seguindo os princípios éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Assim, foi realizada sedação inicial com Xilazina (5 a 13mg/Kg de peso corporal – Dopaser, Laboratório Calier do Brasil LTDA – Osasco, São Paulo, Brasil) seguida de superdosagem com Tiopental (três a quatro vezes a dose para sedação, o que resulta em 120 a 160 mg/Kg de peso corporal – Thionembutal, Cristalia, São Paulo, Brasil)

Os segmentos ósseos contendo os implantes foram seccionados para posterior observação por microscopia óptica. Para tal, após a obtenção dos espécimes, os segmentos ósseos contendo os implantes foram imersos em solução de formalina 10%, tamponados com Cacodilato de Sódio 0,1 M (pH 7,3) por 48 horas e transferidos para solução de etanol 70 %, onde permaneceram imersos por 72 horas. A seguir foram desidratados por concentrações graduais de álcoois e imersos em resina (LR White Hard Grade, Londres – Figura 13).



Figura 13. Tíbia embutida em resina acrílica

Após polimerização, os blocos foram debastados com lâmina anular utilizando serra de precisão Microslice 2 (Ultra Tec Manufacturing Inc., Santa Ana, CA, EUA) e lixados com lixas progressivas (3M) até atingir 40 µm de espessura. Na sequência foram colados em lâmina de vidro (Araldite®), lixados até espessura de 10 µm e corados com

vermelho de alizarina e azul de Stevenel para posterior análise histológica e histomorfométrica.

4.5. Forma de Análise dos Resultados Histomorfométricos

Os espécimes preparados para a análise histológica foram visualizados em microscópio óptico de luz (Olympus BX41 TF, Japão). As imagens obtidas foram fotografadas por meio de uma câmera digital Cool Snap-Pro (Media Cybernetics, EUA) acoplada ao microscópio. A obtenção de imagem foi realizada por meio do programa Image Pro Plus (Media Cybernetics, EUA). As fotomicrografias foram realizadas na objetiva em 40x e em 100x e a captação das imagens foram individuais para cada rosca, nas quatro primeiras roscas do implante. As fotomicrografias foram arquivadas para a posterior análise estatística.

A análise histomorfométrica consistiu da avaliação dos percentuais de contato osso-implante e da área óssea entre as quatro roscas principais e mais superficiais dos implantes, em ambos os lados. As aferições foram realizadas por um único avaliador, utilizando-se software analisador de imagens - Image Tool, versão 3,0 (EUA), conforme apresentado na Figura 14. Este modelo de análise histomorfométrica seguiu o protocolo proposto por Sennerby e colaboradores (1992). A área óssea dentro dos limites da rosca do implante foi representada pela letra "A". A extensão do contato osso-implante dentro dos limites da rosca foi representada pela letra "B". A letra "C" representou os espaços ocupados pela medula óssea. Para facilitar a interpretação do contato osso-implante foi realizado em programa Adobe Photoshop 6.0 (EUA) e a reconstrução das imagens em filtro com raio de 5,8 pixels.

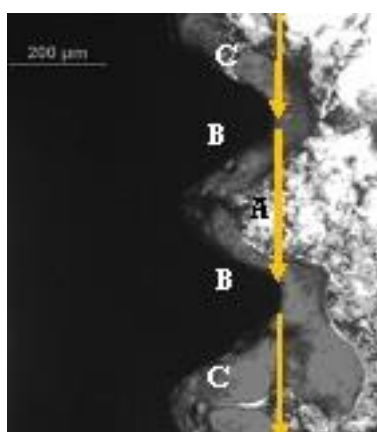


Figura 14. Ilustração esquemática dos parâmetros histomorfométricos analisados. Em cada rosca (roscas de 1 a 4) em ambos os lados do implante a percentagem de área óssea e o contato osso-implante serão mensurados. A área óssea dentro dos limites da rosca do implante será representada pela letra "A". A extensão do contato osso-implante dentro dos limites da rosca será representada pela letra "B". A letra "C" representará os espaços ocupados pela medula óssea.



Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística. O teste estatístico de Kruskal-Wallis foi determinado após submeter os dados numéricos ao Teste de Normalidade. Como a amostra se mostrou não-normal, testes não-paramétricos foram selecionados. O teste estatístico teve por objetivo testar a hipótese de que um ou mais grupos apresentaram resultados estatisticamente. Estes resultados levaram em consideração a percentagem de contato osso-implante (ou o contato no perímetro osso/implante) e a área óssea dentro dos limites das roscas dos implantes (ou fração de área óssea entre as roscas do implante).

5. Resultados e Discussão

5.1. Análise da morfologia por meio de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A análise das superfícies foi realizada comparativamente para o titânio comercialmente puro (Ticp) e para a liga Ti30Ta. Nas Figuras 15 e 16 estão, respectivamente, as micrografias da superfície do implante de Ticp e de liga Ti30Ta na condição usinada.

Observa-se na superfície do Ticp o aspecto característico da superfície usinada com sulcos decorrentes do processo de produção do implante por usinagem. O Ticp possui uma fina camada passiva de TiO_2 , que se forma espontaneamente. Na superfície do Ti30Ta os sulcos já não são tão evidentes comparados ao Ticp que possui sulcos mais profundos. O Ti30Ta possui camada passiva de TiO_2 e de Ta_2O_5 apresentando uma melhor resistência a corrosão.

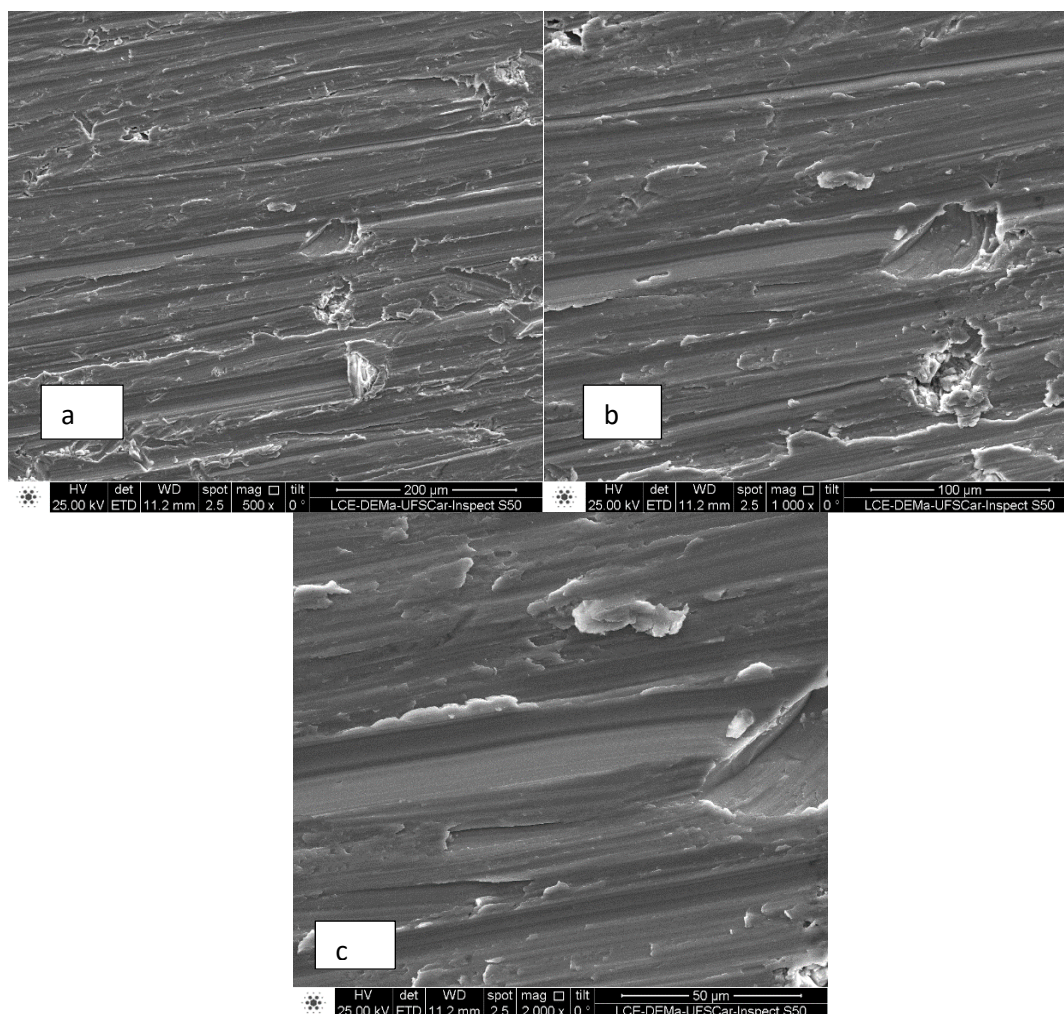


Figura 15. MEV da superfície do titânio comercialmente puro usinado (a) 500x (b) 1000x (c) 2000X

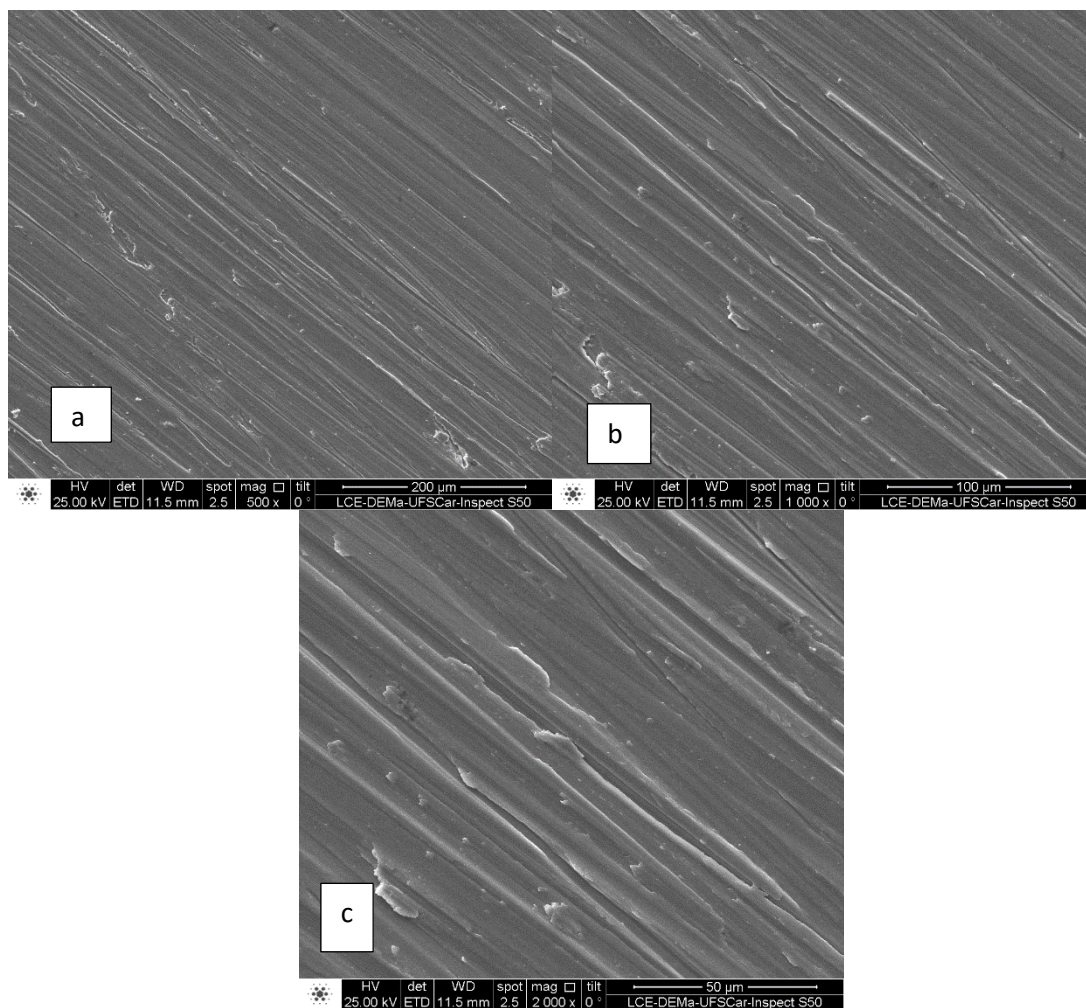
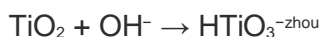


Figura 16. MEV da superfície da liga Ti30Ta (a) 500x (b) 1000x (c) 2000x

Nas Figuras 17 a), b) e c) podem ser observados os resultados para a análise por MEV da superfície dos implantes de Ti₃₀P após tratamento bioativo da superfície (tratamento hidrotérmico seguido de tratamento biomimético por 24h). Nota-se morfologia típica, globular, típico da formação de apatita ((Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂). Essa formação de apatita ocorreu a partir da imersão dos implantes em solução SBF com liberação de íons de Na⁺ do titanato de sódio obtidos pelo tratamento prévio hidrotérmico com NaOH. A superfície de camada passiva de TiO₂ reage com a solução de NaOH como mostrado a seguir:



Esses íons interagiram com os íons de H₃O⁺ aumentando a concentração de OH⁻ e a atividade iônica do fluido. Os grupos de Ti-OH carregados negativamente se formaram sobre a superfície do revestimento da liga de titânio e se combinaram com íons de Ca²⁺ da solução SBF para formar titanato de cálcio. Na presença de número suficiente do grupo Ti-OH na superfície, os íons de cálcio se depositam sobre a superfície produzindo uma carga geral positiva. Como resultado, a superfície carregada positivamente se

combina com fosfato carregado negativamente, existente na solução simuladora de fluido corporal SBF, para formar íons de fosfato de cálcio amorfo. O fosfato de cálcio se transforma espontaneamente em apatita, uma vez que esta, segundo Chen (2007), é a fase estável em ambiente corpóreo. O processo de formação de apatita pode ser representada por:

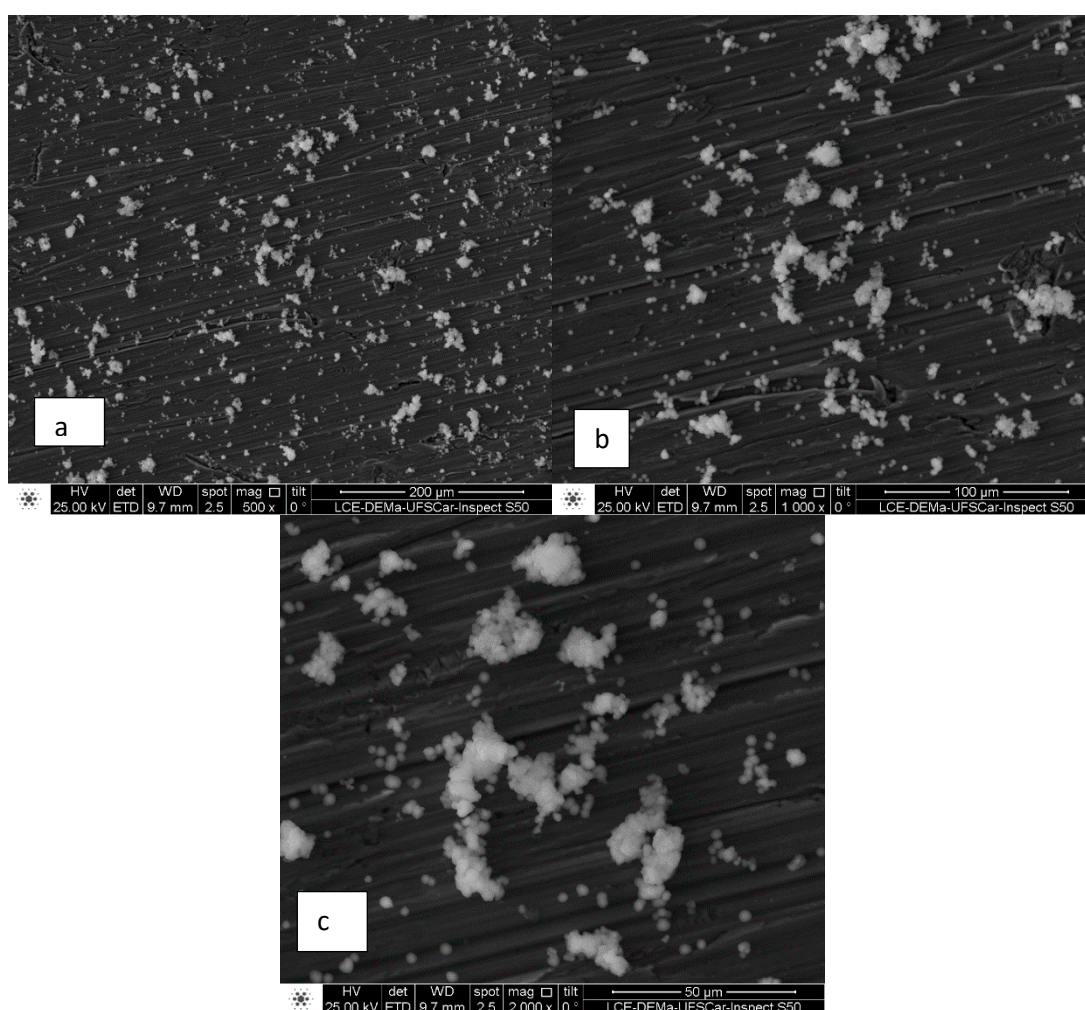
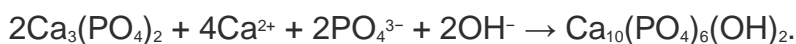
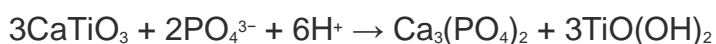
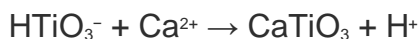
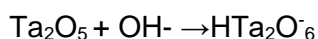


Figura 17. MEV da superfície do titânio comercialmente puro com tratamento bioativo (a) 500x (b) 1000X (c) 2000x

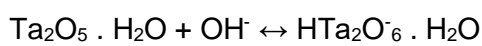
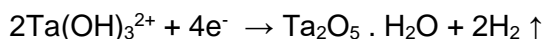
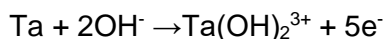
É importante destacar que o método biomimético apresenta efetividade, mesmo em implantes com estrutura porosa, não comprometendo a porosidade da superfície do material nessas condições, já que provoca alteração morfológica mínima dos poros.

O recobrimento da superfície ocorre por precipitação heterogênea de apatita em condições que simulam as condições biológicas do plasma sanguíneo humano, graças à imersão do substrato em SBF (*Simulated Body Fluid*) com composição, temperatura e pH próximas às do plasma sanguíneo. A concentração dessa solução é determinante na espessura do recobrimento depositado – fosfato de cálcio semelhante ao constituinte mineral ósseo (BAKER *et al.*, 2006).

Nas figuras 18 a), b) e c) podem ser observados as micrografias dos implantes de Ti30Ta após tratamento hidrotérmico e seguido por tratamento bioativo por 24h. A camada passiva de óxido de tântalo reage com a solução aquosa (MIYAZAKI *et al.*, 2000).



Em seguida o substrato metálico de tântalo reage com o NaOH como a seguir:



Formando possivelmente tantalato hidratado carregado negativamente que incorpora íons Na^+ para manter a neutralidade elétrica. Como resultado é formado uma camada de tantalato de sódio na superfície. Comparando-se a superfície de titânio com a superfície de Ti30Ta é possível observar um maior crescimento de apatita no Ti30Ta. A formação de uma camada de óxido de Ta_2O_5 no Ti30Ta pode ser hidratado em um período para formar grupos de Ta-OH. Como resultado, a apatita é formada consideravelmente mais rápida comparada com uma superfície não tratada.

A metodologia utilizada para o desenvolvimento de superfície bioativa no presente trabalho envolveu tratamento hidrotérmico seguido de tratamento biomimético. Assim, buscou-se produzir sobre a camada passiva do óxido de titânio uma superfície mais favorável e ativa para induzir a precipitação de apatita, nucleação e crescimento de camada de fosfato de cálcio densa e homogênea. A proposta de bioativação da superfície de implantes dentários apresentada no presente trabalho se destaca pela metodologia simplificada e por seu baixo custo. O objetivo maior é a osseointegração, onde todos estes princípios possuem o intuito de alcançarmos a diminuição deste tempo de osseointegração que propiciará uma fase protética cada vez mais precoce sem a morosidade dos tratamentos convencionais. Isto o torna um método particularmente

eficiente quando consideramos a possibilidade de que seja estendido comercialmente para produção em grande escala, abrangendo em sua aplicação clínica um grande número de pacientes.

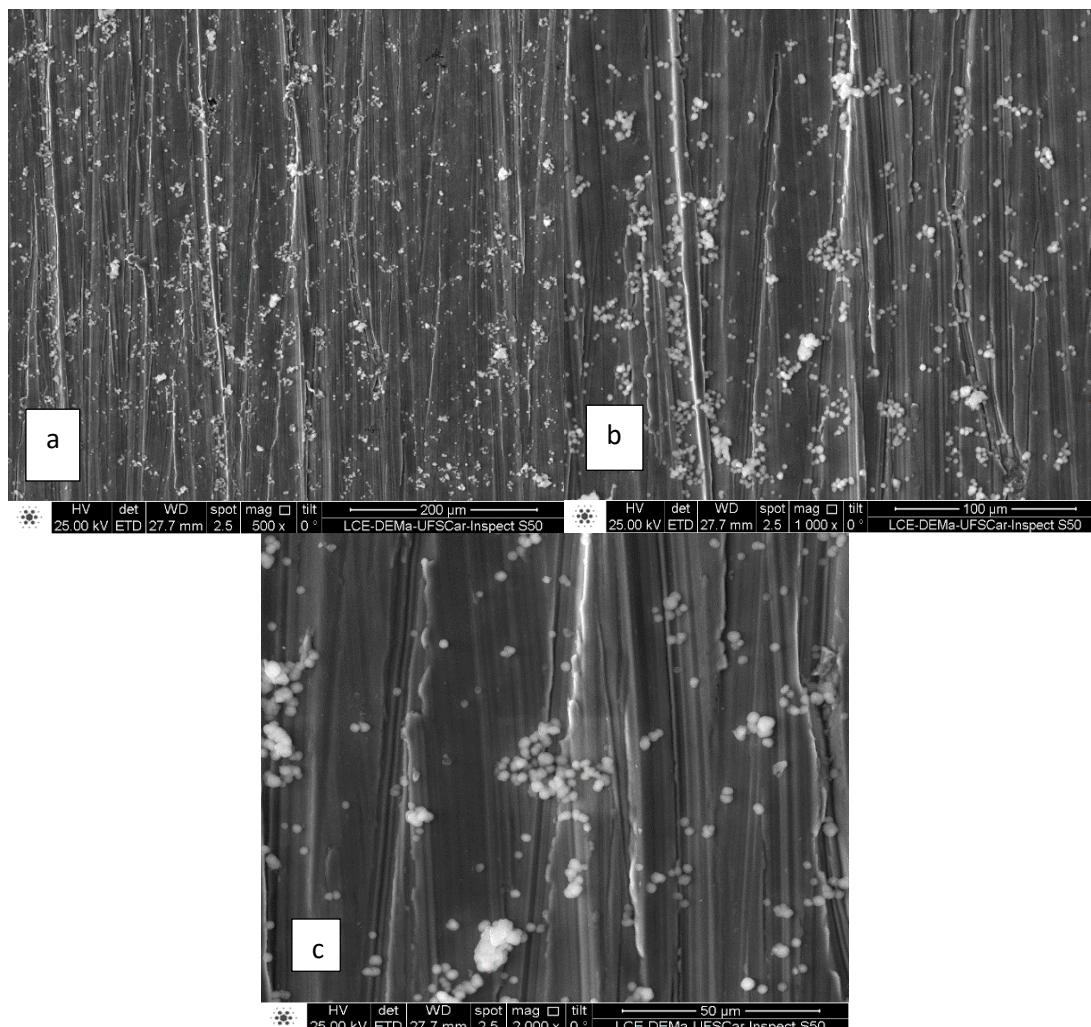


Figura 18. MEV da superfície do Ti30Ta com tratamento bioativo (a) 500x (b) 1000x (c) 2000x

5.2. Análise de elementos por Espectroscopia Dispersiva de Energia (EDS)

Foram realizadas análises por EDS sobre o substrato formado sobre o titânio comercialmente puro sem tratamento (Figura 19) em seguida o titânio com NaOH como mostra a Figura 20 e na Figura 21 o Ti30Ta com tratamento bioativo da superfície. Foi constatada a presença de picos relacionados à presença de Ca e P, indicativo de camada ou substrato à base de fosfato de cálcio. Ademais, foi possível identificar, além da presença de picos intensos relacionados com fósforo e cálcio, os picos relativos aos elementos constituintes da solução simuladora de fluido corporal. A apatita ((Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂) é o mais utilizado em biomateriais devido à similaridade química com

os componentes inorgânicos do tecido duro e sua alta estabilidade em meio aquoso. A razão Ca/P para a apatita é de 1,67.

Às vezes, pode ocorrer sobreposição de picos onde elementos intermediários como o caso do Ti se sobrepõe sobre elementos leves como o oxigênio, como mostra na Figura 19 e 21. Essa sobreposição ocorre devido à proximidade das linhas e à baixa resolução espectral do EDS (VASCONCELLOS *et al.*, 2014).

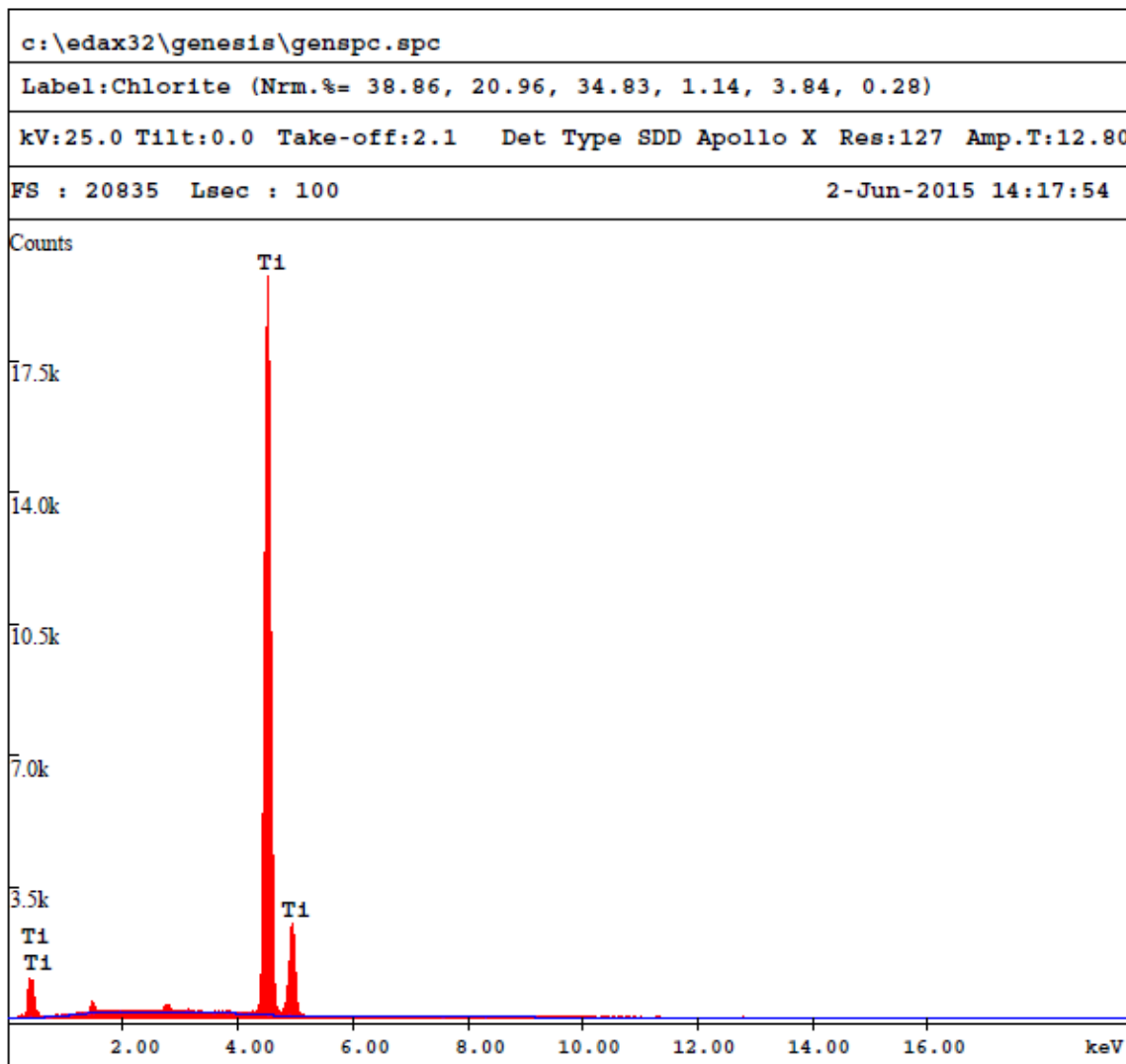


Figura 19. Espectro por EDS para titânio comercialmente puro (Ticp)

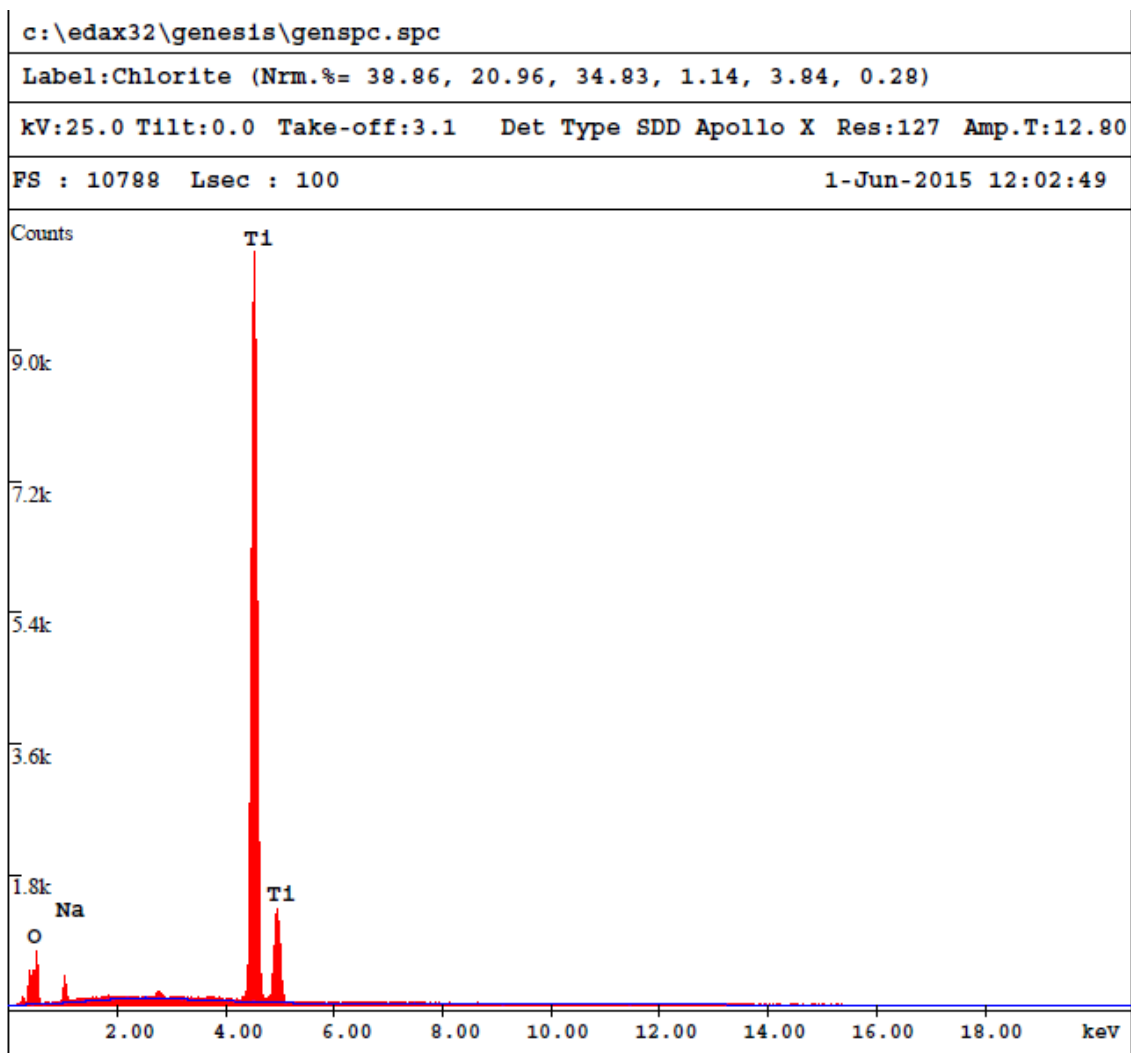


Figura 20. Espectro por EDS para titânio comercialmente puro (Ticp) com NaOH

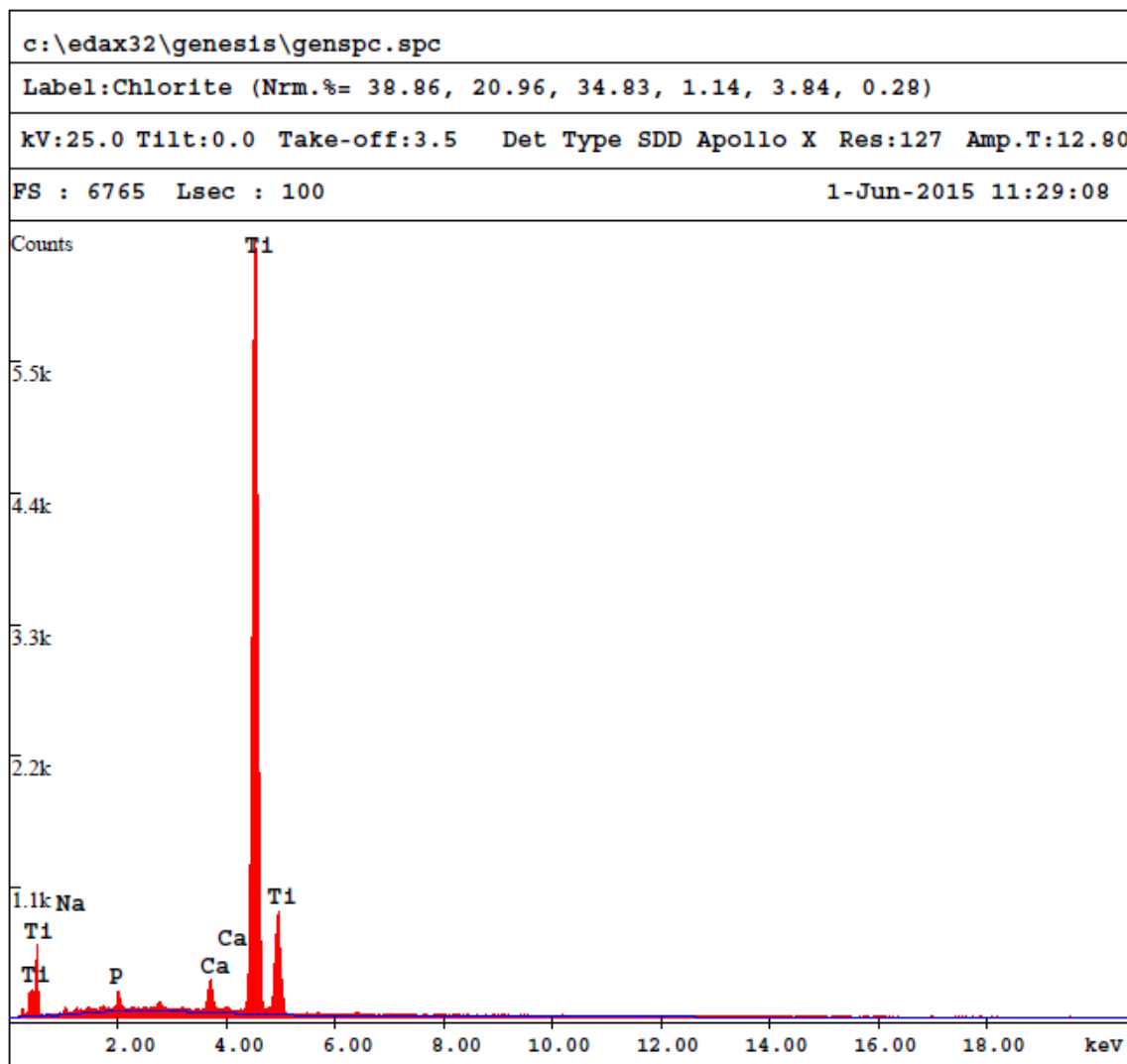


Figura 21. Espectro por EDS para titânio comercialmente puro (Ticp) com tratamento bioativo de superfície

Foi efetuado também o EDS para a liga Ti30Ta sem tratamento como mostra a Figura 22, depois para a liga Ti30Ta com NaOH (Figura 23) e por fim a liga Ti30Ta com tratamento bioativo na superfície mostrado na Figura 24. Com o tratamento bioativo é possível observar a presença de Ca e P.

Nas Figuras 22 e 24 também ocorreu sobreposição de picos do titânio sobre o oxigênio devido à proximidade das linhas.

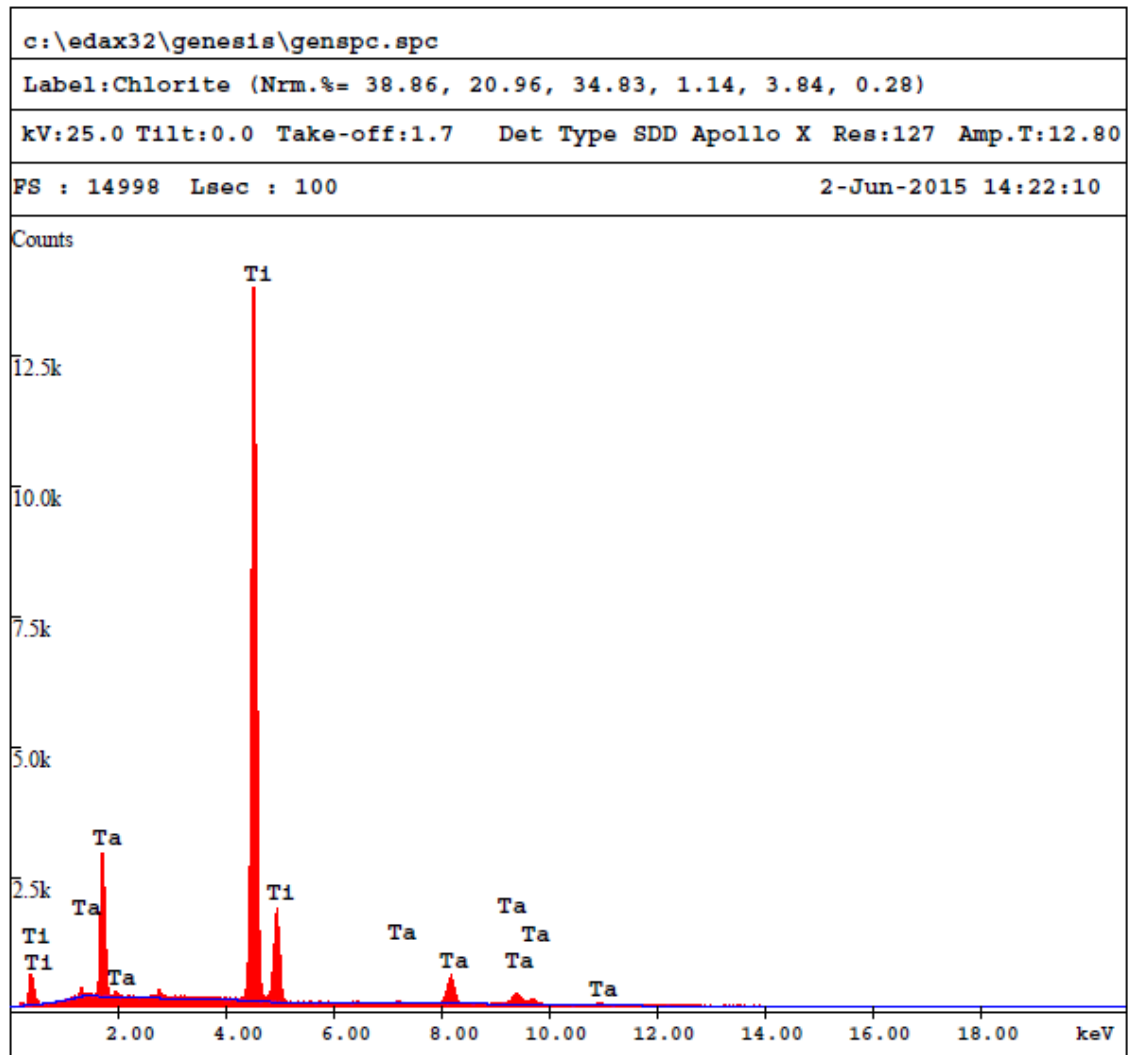


Figura 22. Espectro por EDS para a liga Ti30Ta

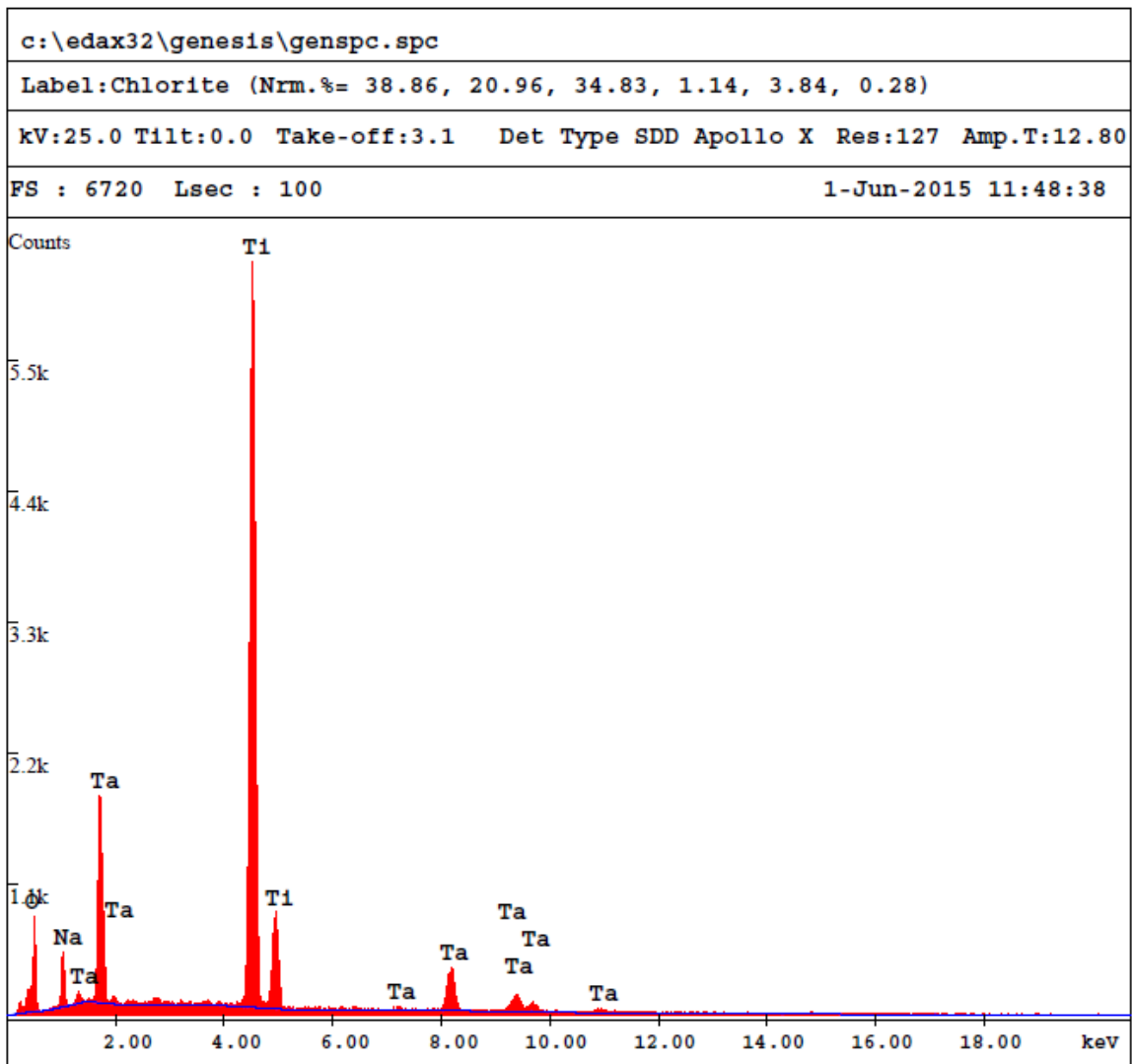


Figura 23. Espectro por EDS para a liga Ti30Ta com NaOH

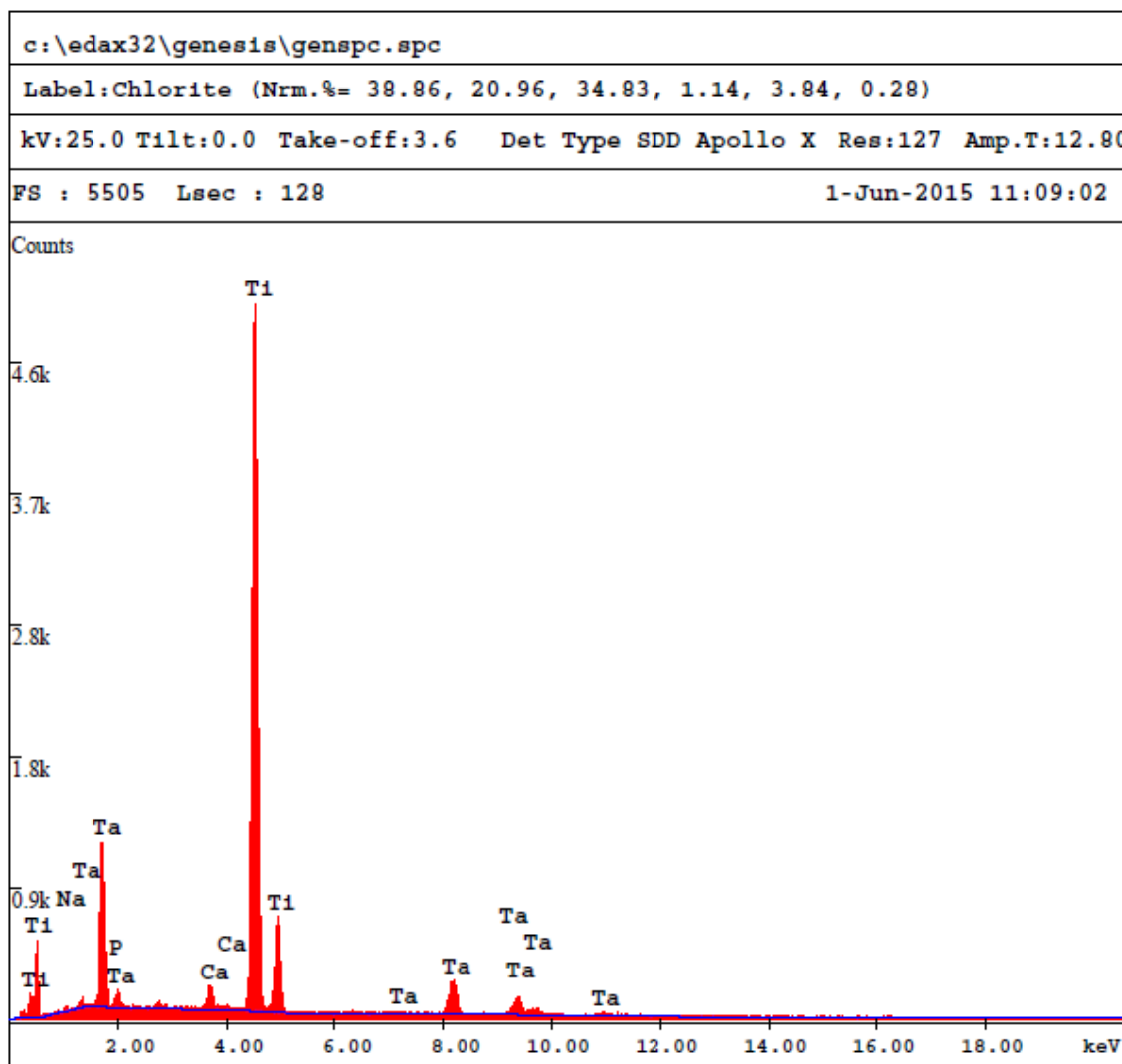


Figura 24. Espectro por EDS para a liga Ti30Ta com tratamento bioativo da superfície

A razão Ca/P dos fosfatos de cálcio podem variar de 0,5 a 2,0. Para a hidroxiapatita o valor da razão Ca/P é de 1,67 (GUASTALDI *et al.*, 2010). O Ti30Ta com tratamento biomimético teve uma razão de Ca/P de 0,6 e para a liga Ti30Ta com tratamento biomimético foi de 0,8. Uma das propriedades mais importantes dos fosfatos de cálcio, a qual é explorada nas diversas aplicações e que pode prever seu comportamento *in vivo*, é a solubilidade em água. De forma geral, quanto maior a razão Ca/P, menor será a solubilidade. Apesar do componente mineral do tecido ósseo não apresentar composição definida e mostrar variações entre os estágios de maturação e envelhecimento, sua estrutura cristalina e razão Ca/P assemelhavam-se às da apatita.

5.3. Análise da estrutura cristalina por Difração de raios X

A análise por difração de raios X indicou a presença de fase α com estrutura cristalina hexagonal compacta (HC) para o titânio comercialmente puro (Figura 25) e de

fase α' com estrutura ortorrômbica para a liga Ti30Ta (Figura 26) com seus picos característicos. Os resultados obtidos para a liga Ti30Ta corroboram àqueles encontrados nos estudos de ZHOU, NINOMI e AKAHORI (2004b) para o sistema Ti-Ta. De acordo com esses autores a formação da martensita em ligas Ti-Ta depende tanto da porcentagem de tântalo como da taxa de resfriamento. Quando resfriada rapidamente a partir do campo β a 950 °C por uma hora, as ligas Ti-Ta com teores de tântalo de 30 a 50 % exibem estrutura α' , conforme verificado no presente trabalho.

Os picos característicos correlacionados com a hidroxiapatita existente em todos os materiais foi proposto por SEGVICH, SMITH e KOHN (2009), por volta de 2θ (plano cristalográfico familiar) = 25,9° (200), 31,8° (211), 34,0° (202), 39,8° (310), 46,7° (222), 49,4° (213), e 53,1° (401, 303). O titânio e a liga Ti30Ta podem formar apatita na superfície com SBF em um curto período de tempo quando são tratados previamente com solução de NaOH. A camada passiva do titânio TiO_2 reage com o pré-tratamento de NaOH e Ti30Ta possui camada passiva de Ta_2O_5 que também reage com o NaOH. Indicando a possibilidade de obter um metal bioativo por um simples tratamento térmico e químico.

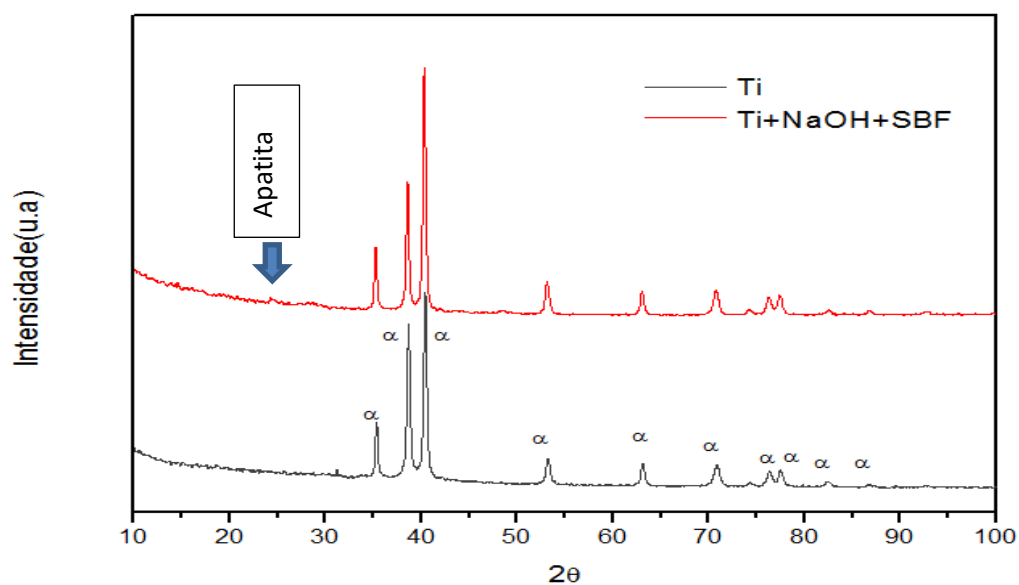


Figura 25. Espectros de raios X do titânio comercialmente puro sem tratamento (preto) e o Ti30Ta com tratamento hidrotérmico e bioativo (vermelho)

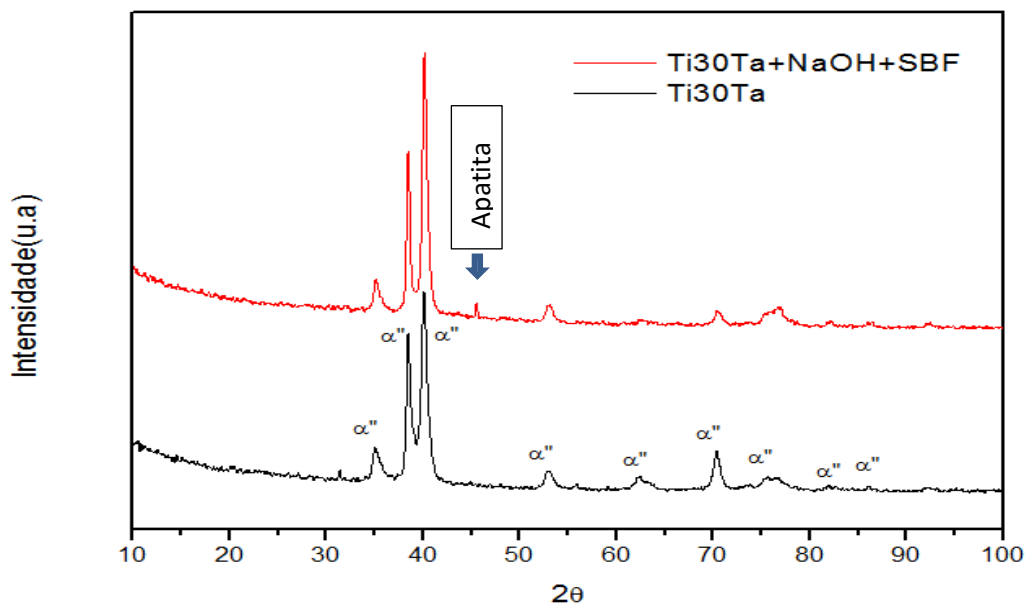


Figura 26. Espectros de raios X da liga Ti30Ta sem tratamento (preto) e do Ti30Ta com tratamento hidrotérmico e bioativo (vermelho)

5.4. Análise da molhabilidade da superfície por meio da Mensuração do Ângulo de Contato

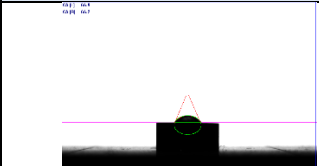

As Tabelas 7 e 8 mostram, respectivamente, para o titânio comercialmente puro (Ticp) e liga Ti30Ta, os valores para os ângulos de contato obtidos para as superfícies com e sem tratamento bioativo.

A análise dos ângulos θ mensurados nos permite afirmar que a superfície com tratamento bioativo, tanto para o titânio comercialmente puro (Ticp) (0°) como para a liga Ti30Ta (5°) exibe maior molhabilidade. Esses dados sugerem que essas superfícies apresentam melhor potencial para adesão, proliferação e crescimento celular.

Tabela 7. Ângulo de contato para o titânio comercialmente puro (Ticp)

Condição	Ângulo θ	Perfil
Controle	$60,9^\circ$	
NaOH + SBF	zero	

Tabela 8. Ângulo de contato para a liga Ti30Ta

Condição	Ângulo θ	Perfil
Controle	66,2°	
NaOH + SBF	5°	

A molhabilidade depende diretamente do balanço das energias interfaciais sólido/líquido. O método mais utilizado para determinação da molhabilidade é o método da gota séssil (LUZ, RIBEIRO e PANDOLFELLI, 2008), utilizado no presente trabalho. A avaliação da molhabilidade dos implantes dentários tornou-se importante, ao longo das últimas décadas, com a compreensão dos mecanismos bioquímicos e biomoleculares envolvidos no processo de osseointegração.

A rugosidade gerada pelos tratamentos de superfície promove aumento da molhabilidade, promovendo maior capacidade hidrofílica dos implantes, fator relevante em relação ao ambiente biológico (MORADI *et al.*, 2016)

Quando comparados os valores encontrados para os ângulos de contato para TiCp e o Ti30Ta na condição controle, isto é, sem tratamento (60,9° e 66,2°, respectivamente) observam-se valores próximos, não tendo diferença significativa entre os dois materiais. O mesmo ocorre ao analisarmos os valores encontrados para os ângulos de contato na condição tratada, isto é, tratamento hidrotérmico/biomimético, para os dois grupos estudados, com valores 0° e 5°, respectivamente.

No entanto, quando analisamos para um mesmo material os valores de ângulo de contato antes e após o tratamento, observamos que tanto para o TiCp como para o Ti30Ta houve diferença significativa, com melhores resultados na condição tratada.

Sartoreto e colaboradores (2016) também observaram diminuição no ângulo de contato com aumento da formação óssea junto a implantes de liga Ti6Al4V-ELI com tratamento ácido de superfície.

Embora o titânio apresente característica hidrofílica graças à presença de dióxido de titânio (TiO₂) que possui afinidade pela água, assim como o tântalo em razão da camada de pentóxido de tântalo (Ta₂O₅) o tratamento superficial realizado no presente trabalho melhorou consideravelmente a hidrofilicidade dos materiais, aumentando sua

molhabilidade e facilitando a adesão de células osteogênicas promotoras da osseointegração.

5.5. Análise Histomorfométrica

Neste trabalho foi estabelecido como problema se o reparo ósseo ao redor de implantes de liga Ti30Ta não sofre influência da bioativação da superfície do implante (tratamento hidrotérmico/tratamento biomimético) e de sua associação a adesivo fibrínico /ácido tranexâmico.

Para rejeitar ou não a hipótese nula o reparo ósseo periimplantar foi analisado qualitativamente e quantitativamente em dois parâmetros distintos: (1) percentual de contato osso/implante e (2) área óssea entre as quatro roscas principais e mais superficiais dos implantes, em ambos os lados.

5.6. Análise Histológica Qualitativa

Para todos os implantes avaliados, observou-se a formação de tecido ósseo ao redor dos implantes e ausência de tecido fibroso. Diferenças histológicas foram observadas para liga Ti30Ta e para os grupos que receberam o tratamento bioativo de superfície associado à cola de fibrina/ácido tranexâmico (Figuras 27a, 29a, 31a, 33a, 35a, 37a, 39a e 41a).

5.7. Análise Histológica Quantitativa

As aferições foram realizadas por um único avaliador, utilizando-se software analisador de imagens - Image Tool, versão 3,0 (EUA) seguindo protocolo proposto por Sennerby e colaboradores (1992).

➤ Percentual de contato osso-implante

Para estabelecer o percentual entre o contato íntimo do osso neoformado e o implante foram realizadas mensurações lineares no perímetro do implante e contabilizadas tanto as medidas totais (das quatro roscas expostas) como a medida dos perímetros tangentes ao tecido ósseo (Figuras 27b, 29b, 31b, 33b, 35b, 37b, 39b e 41b).

➤ Área de tecido ósseo neoformado dentro dos limites da rosca do implante

O segundo parâmetro avaliado neste trabalho refere-se ao percentual de área óssea total encontrada dentro dos limites das roscas do implante (Figuras 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40 e 42).

• Grupo AI – Implante Usinado Ticp

Na Figura 27(a), aos 60 dias pós-operatórios, junto ao implante (preto) é possível observar tecido ósseo maduro (vermelho) formando pequenas ilhas junto a uma extensa área de tecido conjuntivo (azul).

A Figura 27(b) demonstra as áreas selecionadas para a mensuração linear no perímetro osso/implante para determinação do percentual de contato osso/implante. Observa-se que as setas apontam as áreas referentes ao tecido ósseo.

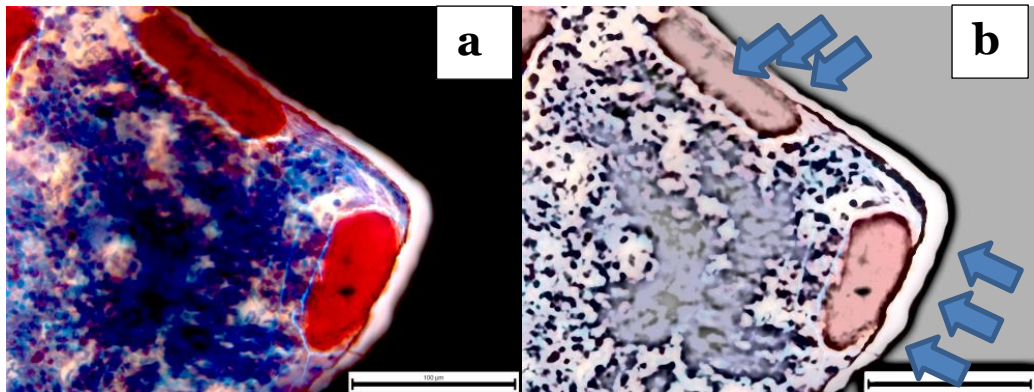


Figura 27. Grupo AI – Implante Usinado Ticp (a) região de tecido ósseo (b) mensuração linear no perímetro osso/implante

Na Figura 28 podemos observar a seleção das áreas para mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante. Foram selecionadas apenas as áreas referentes ao tecido ósseo (destacadas em vermelho).

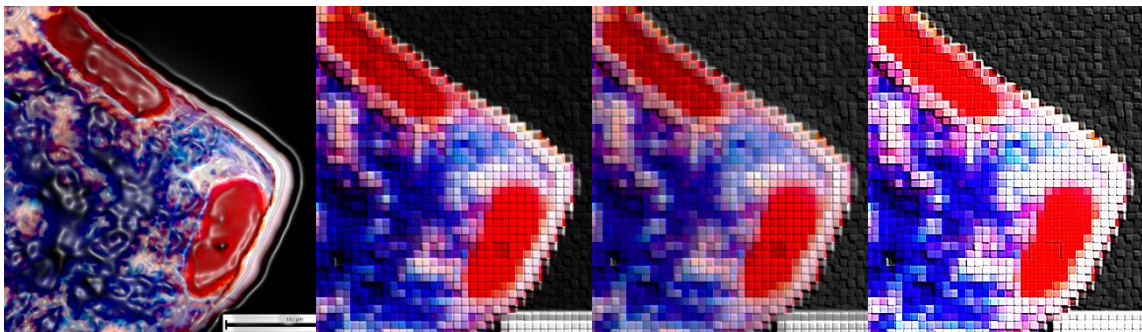


Figura 28. Grupo AI – Implante Usinado Ticp 60dias. Mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante

• Grupo AII – Implante Usinado Ticp/Adesivo Fibrínico/Ácido Tranexâmico

Na Figura 29(a), aos 60 dias pós-operatórios, junto ao implante (preto) é possível observar tecido ósseo maduro (vermelho) junto a área de tecido conjuntivo (azul). É

possível observar que as áreas de tecido ósseo se mostram maiores quando comparadas ao grupo anterior.

A Figura 29(b) exhibe as áreas selecionadas para a mensuração linear no perímetro osso/implante. Por meio dessa análise foi determinado o percentual de contato osso/implante. Observa-se que as setas apontam as áreas referentes ao tecido ósseo.

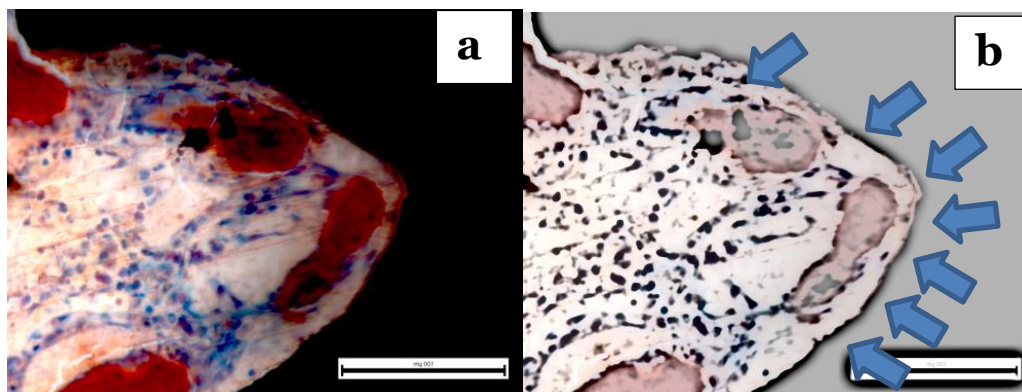


Figura 29. Grupo AII – Implante Usinado Ttcp/Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico (a) região de tecido ósseo (b) mensuração linear no perímetro osso/ implante

Na Figura 30 podemos observar a seleção das áreas para mensuração do percentual da área óssea total dentro dos limites das roscas do implante. Pode-se observar que foram selecionadas apenas as áreas referentes ao tecido ósseo destacadas em vermelho.

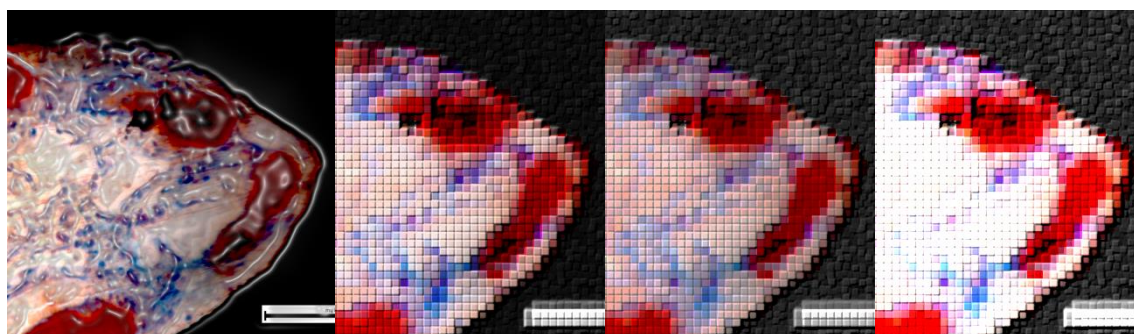


Figura 30. Grupo AII – Implante Usinado Ttcp/Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico. Mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante

• Grupo AIII – Implante Usinado Ttcp/Superfície Bioativa

Na Figura 31(a) o tecido ósseo pode ser observado aos 60 dias pós-operatórios em todo o perímetro do implante (preto), ocupando extensas ilhas (vermelho). Tecido conjuntivo pode ser visto em extensa massa (azul) ocupando a região central entre as roscas do implante. Na Figura 31(b) temos a mensuração linear no perímetro osso/implante para determinação do percentual de contato osso/implante. Para tanto foram selecionadas as áreas referentes ao tecido ósseo (apontadas pelas setas).

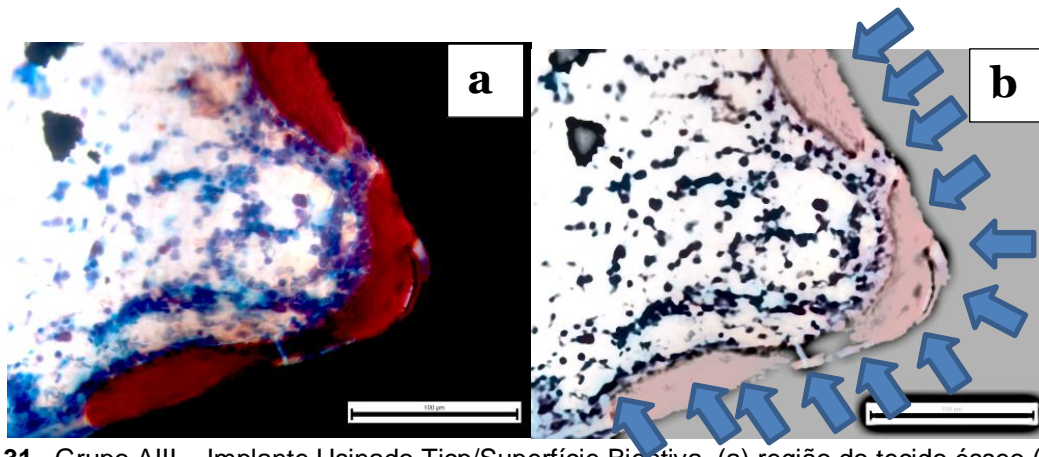


Figura 31. Grupo AIII – Implante Usinado Ttcp/Superfície Bioativa (a) região do tecido ósseo (b) mensuração linear no perímetro osso/implante

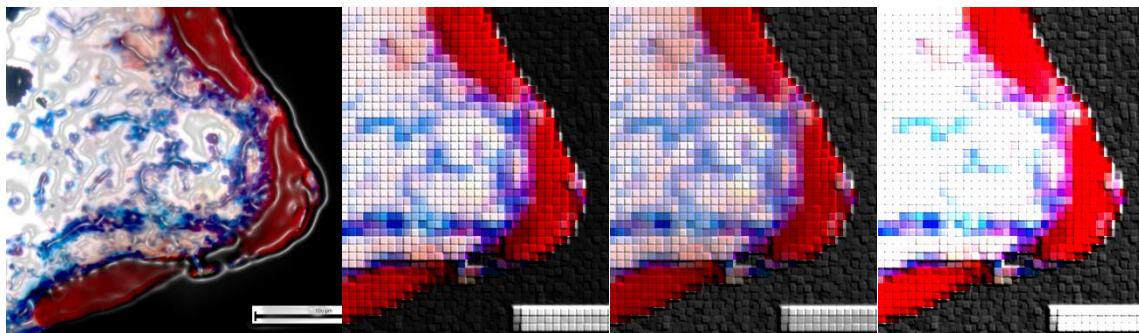


Figura 32. Grupo AIII – Implante Usinado Ttcp/Superfície Bioativa. Mensuração do percentual de área óssea dentro dos limites das roscas do implante

Na Figura 32 podemos observar a seleção das áreas para mensuração do percentual da área óssea total dentro dos limites das roscas do implante. Pode-se observar que foram selecionadas apenas as áreas referentes ao tecido ósseo destacadas em vermelho.

• **Grupo AIV – Implante Usinado Ttcp/Superfície Bioativa/Adesivo Fibrínico/Ácido Tranexâmico**

Na Figura 33(a) junto ao perímetro do implante (preto) é possível observar decorridos 60 dias do ato cirúrgico, tecido ósseo em toda a extensão, em vermelho correspondendo ao tecido maduro, e na região marmorizada em rosa correspondendo ao tecido ósseo neoformado. Observa-se que, enquanto o grupo anterior mostrava grande massa de tecido conjuntivo, o Grupo AIV apresentou substituição de todo o tecido conjuntivo por tecido ósseo, evidenciando que a presença da associação adesivo fibrínico/ácido tranexâmico e do tratamento bioativo foram o diferencial na aceleração do processo de osseointegração. Na Figura 33(b) observa-se a mensuração linear no perímetro osso/implante para determinação do percentual de contato osso/implante, com destaque das setas para as regiões correspondendo ao tecido ósseo maduro.

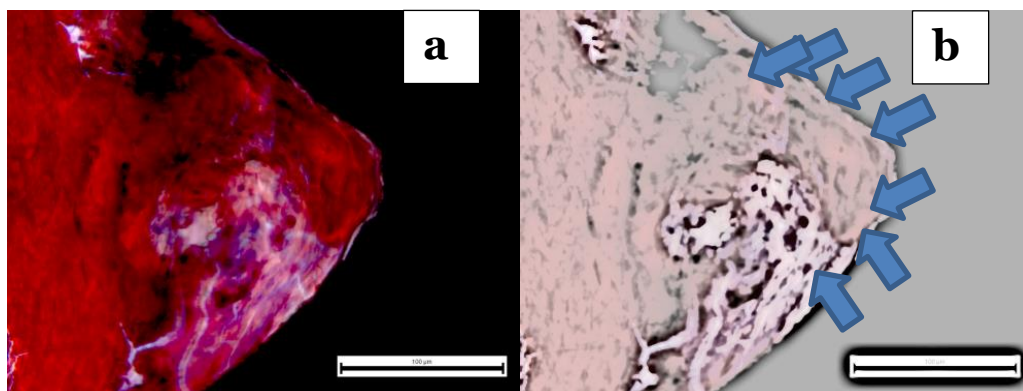


Figura 33. Grupo AIV – Implante Usinado T1cp/ Superfície Bioativa/Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico (a) região do implante ósseo (b) mensuração linear no perímetro osso/ implante

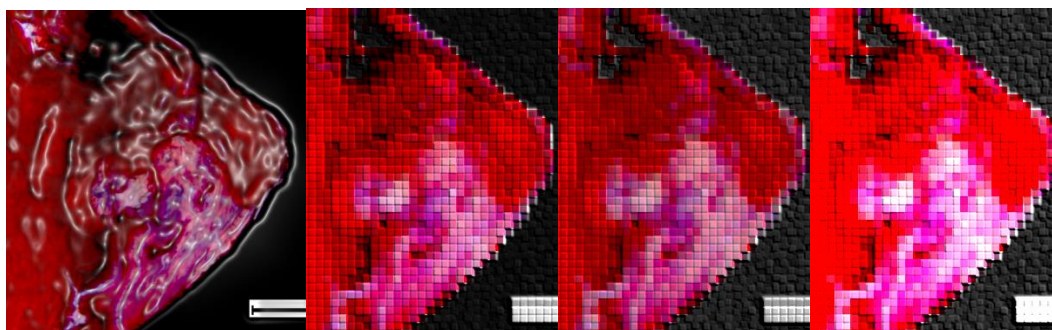


Figura 34. Grupo AIV – Implante Usinado T1cp/ Superfície Bioativa/Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico. Mensuração do percentual dentro dos limites das roscas do implante

Na Figura 34 as áreas de tecido ósseo maduro estão selecionadas para mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante.

• Grupo BI – Implante Usinado Ti30Ta

Na Figura 35(a) junto ao perímetro do implante (preto) é possível observar áreas de tecido ósseo neoformado ao lado de áreas de tecido conjuntivo após 60 dias do ato cirúrgico. Observa-se que em alguns locais junto ao implante o tecido ósseo está em delgada faixa. Podemos afirmar que praticamente todo o perímetro do implante está ocupado por tecido ósseo.

Na Figura 35(b) está demonstrada a seleção das áreas (destacadas pelas setas) a mensuração linear no perímetro osso/implante para determinação do percentual de contato osso/implante.

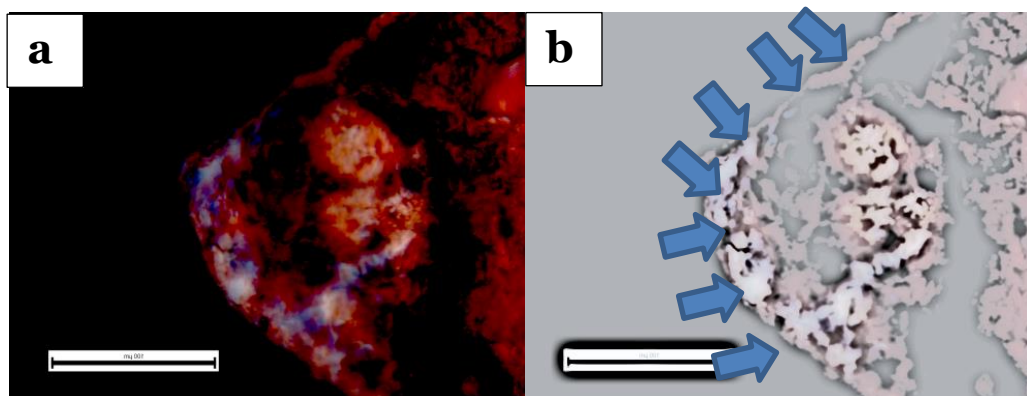


Figura 35. Grupo BI – Implante Usinado Ti30Ta (a) região de tecido ósseo (b) mensuração linear no perímetro osso/ implante

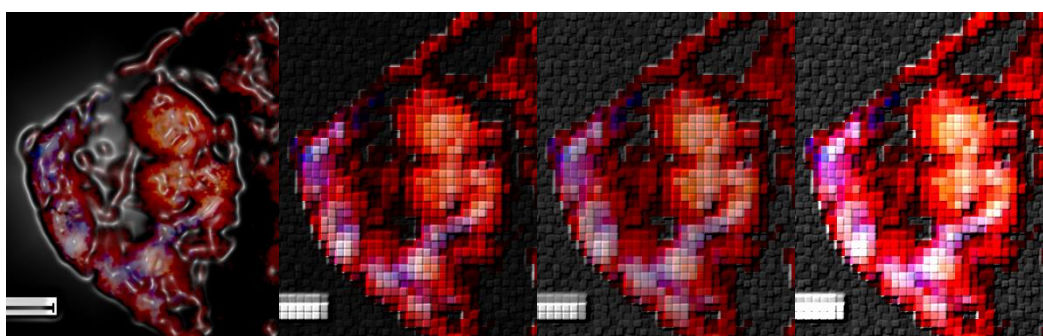


Figura 36. Grupo BI – Implante Usinado Ti30Ta. Mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante

Na Figura 36 as áreas de tecido ósseo maduro (vermelho) estão selecionadas para mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante. Observa-se que a área destacada é superior ao Grupo AI (Implante usinado Ticp).

• **Grupo BII – Implante Usinado Ti30Ta/Adesivo Fibrínico/Ácido Tranexâmico**

Na Figura 37(a), decorridos 60dias do ato cirúrgico, pode ser observado tecido ósseo maduro (vermelho) em toda a extensão do perímetro osso/implante em larga faixa. Quando comparado ao grupo anterior, a formação de tecido ósseo é superior, evidenciando que a presença da associação adesivo fibrínico/ácido tranexâmico foi decisiva para a maior osteogênese. Ainda pode ser observado tecido conjuntivo (azul) na margem interna do tecido ósseo.

Na figura 37(b) podemos observar a demarcação para mensuração linear junto ao perímetro osso/implante, do percentual de contato osso/implante.

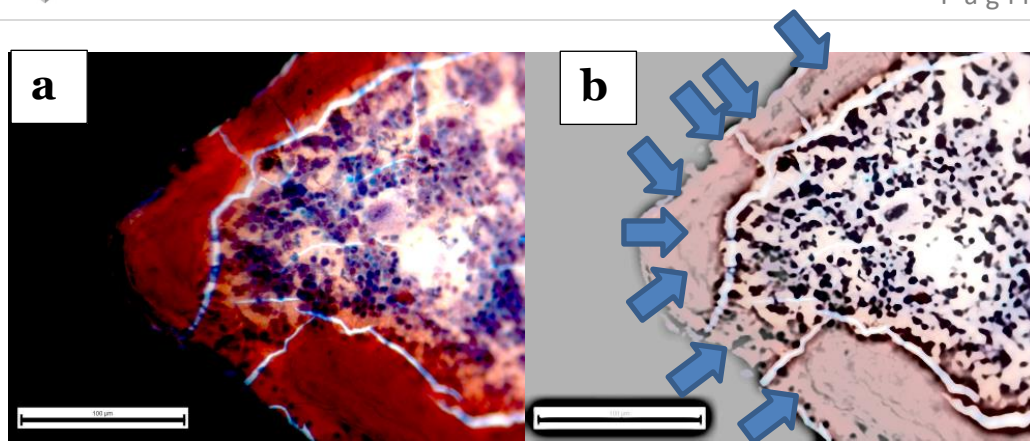


Figura 37. Grupo BII – Implante Usinado Ti30Ta/ Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico (a) região de tecido ósseo (b) mensuração linear no perímetro osso/ implante

Na figura 38 está registrada a seleção das áreas (destacadas em vermelho) para mensuração da fração de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante.

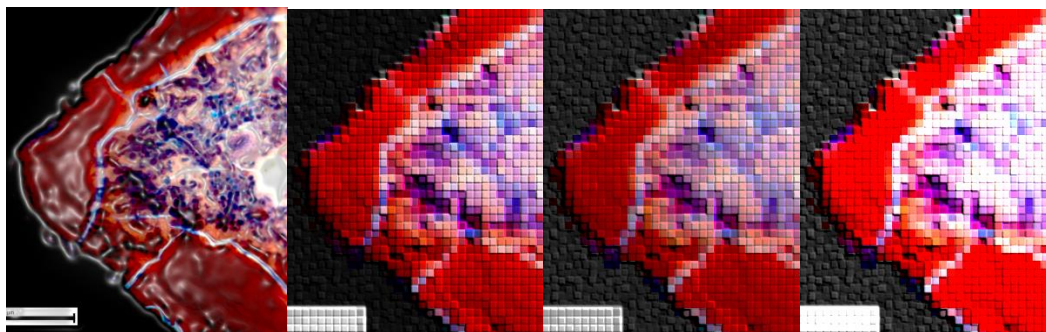


Figura 40. Grupo BII – Implante Usinado Ti30Ta/ Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico. Mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante

- **Grupo BIII – Implante Usinado Ti30Ta/Superfície Bioativa**

Na Figura 39(a) observa-se o tecido ósseo maduro (vermelho) em faixa regular junto ao perímetro do implante (preto) após 60 dias do ato operatório. Tecido conjuntivo (azul) ainda está presente na margem interna do tecido ósseo.

Na Figura 39(b) está demonstrada a seleção das áreas para mensuração linear no perímetro osso/implante do percentual de contato osso/implante.

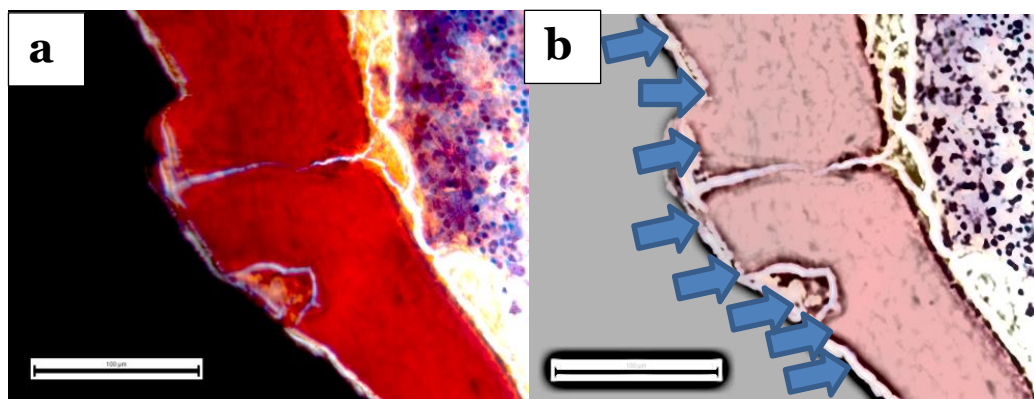


Figura 39. Grupo BIII – Implante Usinado Ti30Ta/ Superfície Bioativa (a) região de tecido ósseo (b) mensuração linear no perímetro osso/ implante

Na Figura 40 observa-se a seleção das áreas para mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante

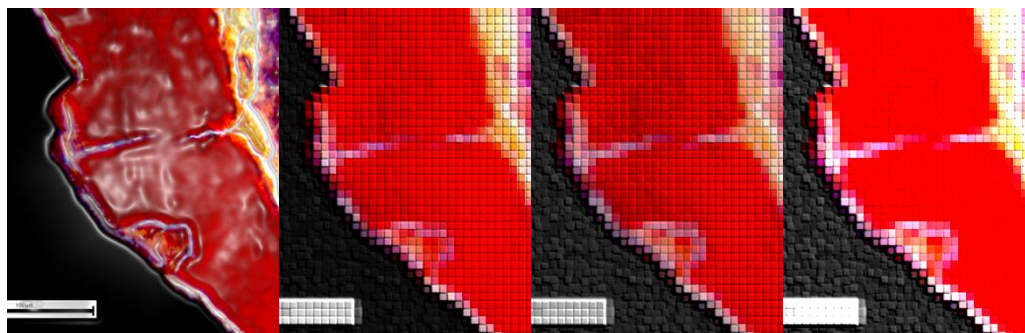


Figura 40. Grupo BIII – Implante Usinado Ti30Ta/ Superfície Bioativa. Mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante

- **Grupo BIV – Implante Usinado Ti30Ta/Superfície Bioativa/ Adesivo Fibrínico/Ácido Tranexâmico**

Na Figura 41(a) pode-se observar o tecido ósseo maduro (vermelho) ocupando praticamente toda a extensão do perímetro do implante (preto) aos 60 dias pós-operatórios. O tecido conjuntivo foi totalmente substituído por tecido ósseo. Quando comparados os grupos BIII e BIV a maior formação de tecido ósseo pode ser vista no grupo BIV, demonstrando que a presença da associação adesivo fibrínico/ácido tranexâmico e do tratamento bioativo foram decisivos para a formação óssea.

Na Figura 41(b) pode ser observada a demarcação (pelas setas azuis) da mensuração linear no perímetro osso/implante para determinação do percentual de contato osso/implante.

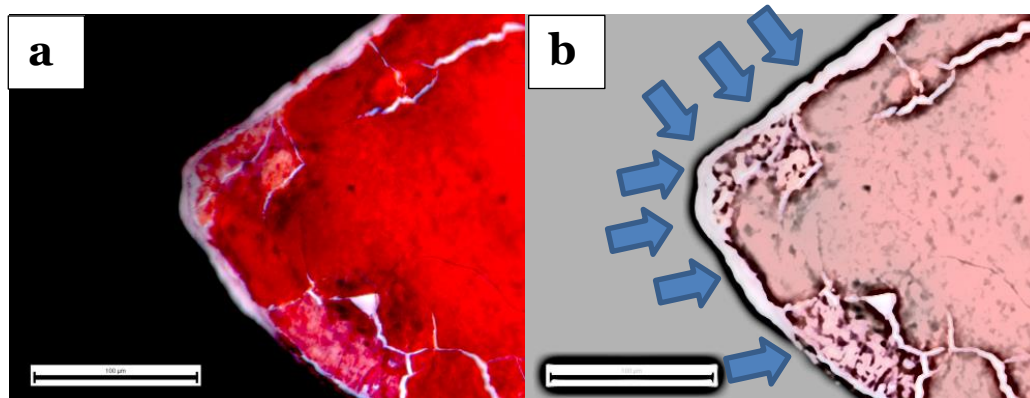


Figura 41. Grupo BIV – Implante Usinado Ti30Ta/Superfície Bioativa/ Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico (a) região de tecido ósseo (b) mensuração linear no perímetro osso/ implante

Na Figura 42 está apresentada a demarcação das áreas (destacadas em vermelho) para mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante.

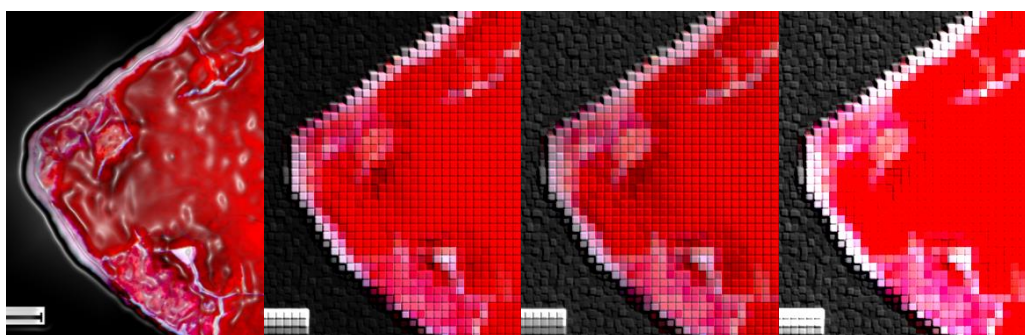


Figura 42. Grupo BIV – Implante Usinado Ti30Ta/ Superfície Bioativa/Adesivo Fibrínico Ácido Tranexâmico. Mensuração do percentual de área óssea total dentro dos limites das roscas do implante

Quando analisadas as médias percentuais de tecido ósseo tangente à rosca do implante os resultados obtidos no presente trabalho identificaram diferenças estatísticas em razão da bioativação da superfície do implante e de sua associação a adesivo fibrínico/ácido tranexâmico entre os Grupos AI e AIV, BI e BIV, com resultados superiores para os grupos AIV(implante usinado T1cp/superfície bioativa/adesivo fibrínico e ácido tranexâmico) e BIV (implante usinado Ti30Ta/superfície bioativa/adesivo fibrínico ácido tranexâmico). Observou-se também que o Grupo AI (implante usinado T1cp) mostrou piores resultados que BIII e BIV e o Grupo AII menores valores que BIV. O Grupo AIV foi superior ao Grupo BI. (Tabelas 9 e 10). Todas as médias percentuais para todos os grupos estudados podem ser verificadas na Tabela 11. Notou-se que só há uma mudança significativa no porcentual de contato osso implante quando associamos o tratamento bioativo ao adesivo fibrínico/ácido tranexâmico como acontece nos grupos AIV (T1cp) e

BIV (Ti30Ta). O adesivo fibrínico é oriundo do plasma humano e atua como indutor do processo de cicatrização e junto com o ácido tranexâmico favorece a formação do coágulo sanguíneo e formação óssea. E quando associados ao implante com tratamento bioativo temos um aumento na osseointegração ainda maior. O que não ocorre numa porcentagem tão significativa quando utilizados separadamente.

Tabela 9. Comparação dos Grupos Ticp entre si e com Grupos Ti30Ta
Percentual de contato osso/implante

	AI	AII	AIII	AIV	BI	BII	BIII	BIV
AI		=	=	AIV+	=	=	BIII+	BIV+
AII	=		=	=	=	=	=	BIV+
AIII	=	=		=	=	=	=	=
AIV	AIV+	=	=		AIV+	=	=	=

Tabela 10. Comparação dos Grupos Ti30Ta entre si e com Grupos Ticp
Percentual de contato osso/implante

	AI	AII	AIII	AIV	BI	BII	BIII	BIV
BI	=	=	=	AIV+		=	=	BIV+
BII	=	=	=	=	=		=	=
BIII	BIII+	=	=	=	=	=		=
BIV	BIV+	BIV+	=	=	BIV+	=	=	

Tabela 11. Valores médios de percentual de contato osso/implante

% de contato	Grupos							
	A I	A II	A III	A IV	BI	BII	BIII	BIV
	Posto1	Posto 2	Posto 3	Posto 4	Posto 5	Posto 6	Posto 7	Posto 8
	61.59	69.70	69.90	90.70	68.70	70.10	70.40	96.30

O teste estatístico Kruskal-Wallis ($p \leq 0,0001$) foi realizado após os dados, serem submetidos ao teste de Normalidade e ter demonstrado seu caráter não-normal. O teste

de Kruskal-Wallis busca testar a hipótese de que os diferentes grupos apresentaram ou não resultados estatisticamente semelhantes em razão do material de implante, da bioativação da superfície do implante e dos diferentes materiais de preenchimento, isto é, bioenxertos (Figuras 43 e 44).

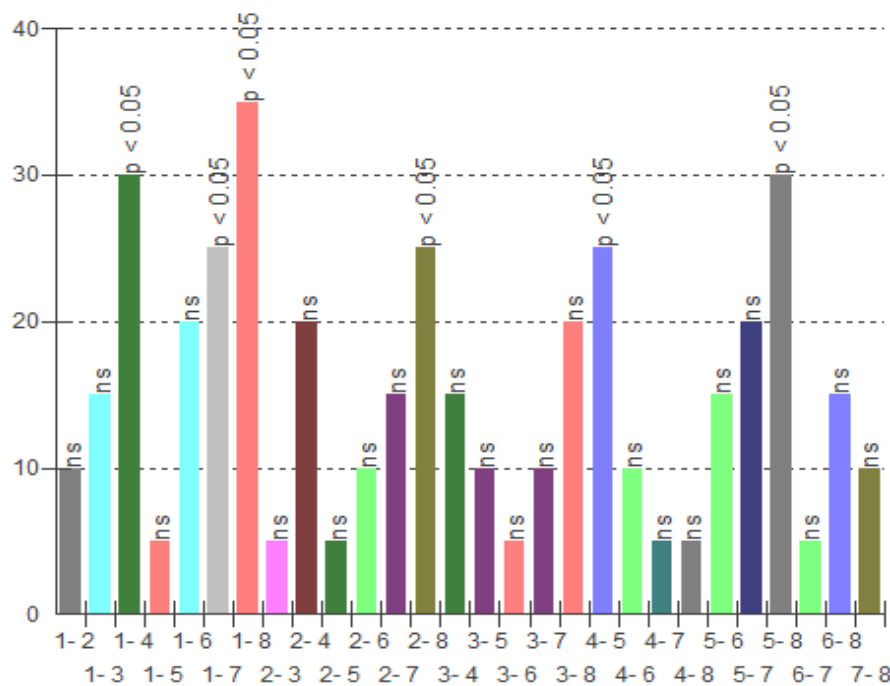


Figura 43. Diferenças entre os postos das médias ((Kruskal-Wallis)) para o percentual de contato osso/implante

Quando as médias dos percentuais da área óssea entre as roscas foram analisadas, os resultados obtidos foram semelhantes aos encontrados para o percentual de contato osso-implante. Assim, foram identificadas diferenças estatísticas em razão da bioativação da superfície do implante e de sua associação a adesivo fibrínico/ácido tranexâmico entre os Grupos AI e AIV, BI e BIV, com resultados superiores para os grupos AIV e BIV. Observou-se também que o Grupo I mostrou piores resultados que BIII e BIV e o Grupo All menores valores que BIV. O Grupo AIV foi superior ao Grupo BI. (Tabelas 12 e 13). Todas as médias percentuais para todos os grupos estudados são encontradas na Tabela 14.



Tabela 12. Comparação dos Grupos T1cp entre si e com Grupos Ti30Ta
Percentual de área óssea entre as roscas

	AI	AII	AIII	AIV	BI	BII	BIII	BIV
AI		=	=	AIV+	=	=	BIII+	BIV+
AII	=		=	=	=	=	=	BIV+
AIII	=	=		=	=	=	=	=
AIV	AIV+	=	=		AIV+	=	=	=

Tabela 13. Comparação dos Grupos Ti30Ta entre si e com Grupos T1cp
Percentual de área óssea entre as roscas

	AI	AII	AIII	AIV	BI	BII	BIII	BIV
BI	=	=	=	AIV+		=	=	BIV+
BII	=	=	=	=	=		=	=
BIII	BIII+	=	=	=	=	=		=
BIV	BIV+	BIV+	=	=	BIV+	=	=	

Tabela 14. Valores médios de percentual de área óssea dentro das roscas

% de contato	Grupos							
	G I Posto1	G II Posto 2	G III Posto 3	G IV Posto 4	BI Posto 5	BII Posto 6	BIII Posto 7	BIV Posto 8
	61.59	69.70	69.90	90.70	68.70	70.10	70.40	96.30

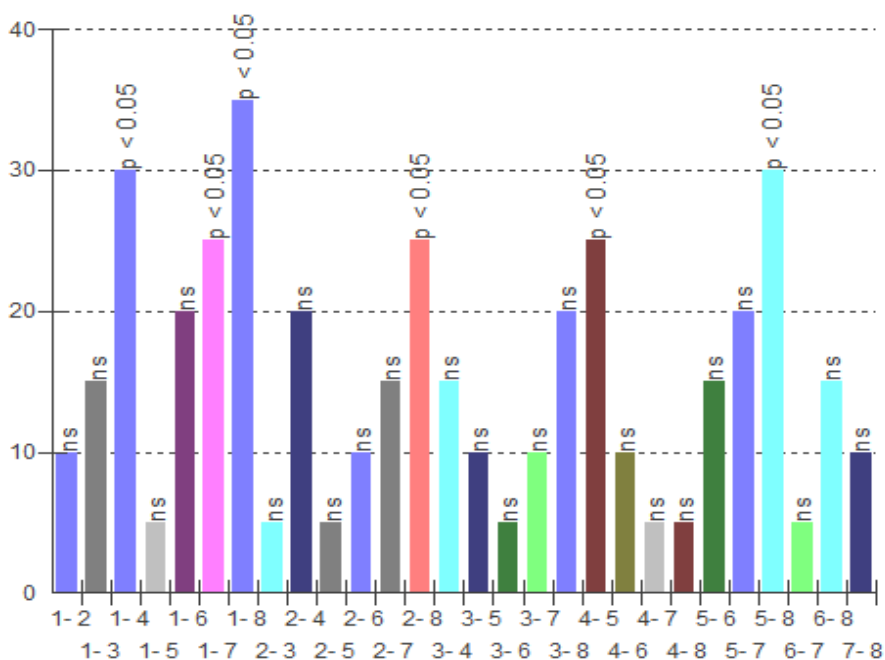


Figura 44. Diferenças entre os postos das médias ((Kruskal-Wallis)) para o percentual de área óssea dentro das roscas

Os resultados obtidos no presente trabalho encontram apoio na literatura. De fato, o titânio e suas ligas, graças às suas propriedades mecânicas, físicas e biológicas, têm histórico de uso bem sucedido e documentado na Implantodontia (ALLAM, FENG e GRIMMES, 2008). Quando a superfície de implantes usinados é exposta ao meio aquoso o titânio forma uma camada de óxido superficial e espontânea, densa, contínua, com grande estabilidade e altamente aderente (SEGVICH, SMITH e KOHN, 2009).

Esta camada, ao entrar em contato com o meio biológico, o protegerá da influência da dissolução de elementos do substrato metálico e também será responsável pela resposta bioativa (BANIK *et al.*, 2016). Por outro lado, também será revestida por uma monocamada de proteínas, responsáveis por ligações cruciais com as células formadoras dos tecidos reparacionais. Podemos assim, afirmar que a osseointegração está primariamente relacionada com o filme de óxido formado sobre a superfície do titânio e às proteínas adsorvidas como resposta, principalmente, à similaridade elétrica do titânio com a água do meio biológico, em função da elevada molhabilidade de superfície. Além disso, para uma larga faixa de pH, composição de eletrólitos e fluidos corporais, este filme apresenta alta integridade estrutural e estabilidade química (KARAZISIS *et al.*, 2016)

A cinética de transformação da fase α para fase α'' influenciou as propriedades biológicas da liga Ti30Ta submetida ao tratamento térmico, levando a maior formação óssea nos grupos que receberam implantes de liga Ti30Ta quando comparados aos grupos que receberam titânio comercialmente puro.

Os resultados histomorfométricos obtidos demonstraram que tanto o tratamento de superfície quanto o tratamento com enxerto de biomateriais, quando avaliados isoladamente para o titânio comercialmente puro ou para a liga Ti30Ta, embora tenham produzido maior percentual de formação óssea do que os grupos não-tratados, não permitiram diferenças estatisticamente significativas.

Frente aos resultados obtidos temos que esses dois tratamentos exercem maior influência sobre a formação do tecido reparacional periimplantar quando aplicados simultaneamente. Isto explicaria os resultados, uma vez que alterações estatisticamente significativas nos percentuais de formação óssea foram encontradas para a condição tratamento bioativo da superfície mais adesivo fibrínico/ácido tranexâmico, tanto para os grupos que receberam implantes de titânio comercialmente puro como para aqueles que com implantes da liga Ti30Ta.

Além disso, os dados apresentados em nossa pesquisa corroboram aqueles encontrados por Alves Rezende e colaboradores (2016) que também estudaram *in vivo* o comportamento biológico da liga Ti30Ta. Os autores observaram que a formação óssea periimplantar ocorreu mais rapidamente ao redor do implante Ti30Ta, particularmente quando a loja óssea recebeu tratamento prévio com ácido tranexâmico.

No presente trabalho, o ácido tranexâmico foi utilizado previamente à aplicação do adesivo fibrínico em razão dos estudos de Alves Rezende e colaboradores (2016) que comprovaram o padrão osteogênico superior com essa associação de biomateriais. Nossos dados atestam para a liga Ti30Ta a influência do comportamento biológico altamente favorável do bioenxerto frente ao processo de osseointegração, especialmente em situações de instalação de implantes dentários com ausência de estabilidade primária.

Há muitos pacientes que possuem dificuldades de cicatrização e que necessitam de implantes que tenham tratamento de superfície para acelerar a osseointegração. Dessa forma, abre-se nova proposta no campo da implantodontia, utilizando liga binária com adequado desempenho mecânico e biológico, tratamento de superfície de fácil execução e baixo custo e uso associado de biomateriais osteogênicos, representando estratégia promissora na terapêutica, permitindo ao cirurgião-dentista, com base em evidência científica, opção que poderá ser estendida e aplicada a um grande número de pacientes.



6. Conclusão

Com base na metodologia empregada e nos resultados obtidos é possível concluir que:

Através do tratamento bioativo foi possível melhorar a hidrofiliabilidade da superfície e favorecendo assim a adesão das células, proliferação e sua osseointegração. A rugosidade gerada pelos tratamentos de superfície tende a aumentar a energia de superfície e consequentemente a molhabilidade.

A osseointegração de implantes de liga Ti30Ta instalados sem estabilidade primária foi favorecida pela associação adesivo fibrínico/ácido tranexâmico e superfície bioativa. Os implantes de Ti e Ti30Ta sem tratamento e com tratamento bioativo apresentaram resultados semelhantes na osseointegração, mas quando associados ao adesivo fibrínico/ ácido tranexâmico e superfície bioativa há uma melhora considerável na osseointegração. A liga de Ti30Ta apresentou melhores resultados de osseointegração do que o Ti. Comparando-se a superfície de titânio com a superfície de Ti30Ta é possível observar um maior crescimento de apatita no Ti30Ta. A formação de uma camada de óxido de Ta_2O_5 no Ti30Ta pode ser hidratada em SBF para formar grupos de Ta-OH. Como resultado, a apatita é formada consideravelmente mais rápida comparada com uma superfície não tratada. Em conjunto com o tratamento bioativo temos o adesivo fibrínico que mimetiza a via final de coagulação e em associação com o ácido tranexâmico favorece a formação óssea.

Portanto, o tratamento de superfície juntamente com o enxerto poderão ajudar muitos pacientes devido a formação da osseointegração e uso de um material atóxico melhorando a qualidade de vida das pessoas.



7. Sugestões para Trabalhos Futuros

1. Analisar o efeito de alterações sistêmicas (diabete mellitus) sobre o processo de osseointegração para as mesmas condições estudadas;
2. Avaliar a força de torque para remoção dos implantes após o período de observação experimental;
3. Estudar o comportamento da liga em ambientes biológicos simulados de corrosão
4. Analisar o efeito de alterações sistêmicas (diabete mellitus) sobre o processo de osseointegração para as mesmas condições estudadas e utilizando ligas ternárias de titânio.



8. Referências

ABDELHAIM, R.A.; BADR, N.A.; BAROUDI, K. **Effect of anodization and alkali-heat treatment on the bioactivity of titanium implant material (an in vitro study)**. Journal International Society Preventive Community Dental. V.6, p.189-195, 2016.

ALLAM, N.K.; FENG, X.J.; GRIMMES, C.A. **Self-Assembled Fabrication of Vertically Oriented Ta₂O₅ Nanotube Arrays, and Membranes Thereof, by One-Step Tantalum Anodization**. Chemistry of Materials. v.20, p.6477-6481, 2008.

ALVES REZENDE, M.C.R.; ALVES A.P.R.; CODARO E.M.; DUTRA C.A. **Effect of comercial mouthwashes on the corrosion resistance of Ti-10Mo experimental alloy**. Journal Material Science Material Medicine. v.18, p.149-154, 2007.

ALVES REZENDE, M.C.R.; CAPALBO, B.C.; LOUZADA, M.J.Q.; RANGEL, A.L.R.; CINTRA, L.A.; OLIVEIRA, J.A.G.; LISBOA FILHO, P.N.; ALVES CLARO, A.P.R. **Osseointegration of Ti-30Ta implants without primary stability: effect of tranexamic acid**. Materials Science Forum, v.978, p.918-923, 2016.

ASKELAND, D.R.; PHULÉ, P.P. **The Science and Engineering of Materials**. 4.ed. California: Brooks/Cole-Thomson Learning, 2003.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR ISO 5832-2: **Implantes para cirurgia – Materiais metálicos**. Parte 2: Titânio puro. Rio de Janeiro, 2001.

AZEVEDO, C.R.F. **Microestrutura do titânio e suas ligas para implantes cirúrgicos**. Metalurgia & Materiais. v.7, p.445-447, 2003

BAKER, K.C.; ANDERSON, M.A.; OEHLKE, S.A.; ASTASHIKINA, A.I.; HAIKIO, D.C.; DRELICH, J. **Growth, characterization and biocompatibility o bonelike calcium phosphate layers biomimetically deposited on metallic substrata**. Materials Science and Engineering C. v.26, p.1351-1360, 2006.

BALLA, V.K.. BANERJEE, S.; BOSE, S.; BANDYOPADHYA, A. **Direct laser processing of a tantalum coating on titanium for bone replacement structures**. Acta Biomaterialia. v.6, p.2329-2334, 2010.

BANIK, B.L.; RILEY, T.R.; PLATT, C.J.; BROWN, J.L. **Human mesenchymal stem cell morphology and migration on microtextured titanium.** *Front Bioeng Biotechnol.* doi: 10.3389/fbioe.2016.00041, 2016

BANUMATHY, S.; MANDAL, R.K.; SINGH, A.K. **Structure of orthorhombic martensitic phase in binary Ti-Nb alloys.** *Journal of Applied Physics.* 106, 093518; doi: 10.1063/1.3255966, 2009.

BARRERE, F.; VAN BLITTERSWIJK, C.A.; DE GROOT, K.; LAYROLLE, P. **Influence of ionic strength and carbonate on the Ca-P coating formation from SBF5x solution.** *Biomaterials.* v.23, p.1921-1930, 2002.

BORNSTEIN, M.M.; WITTNEBEN, J.G.; BRÄGGER, U.; BUSER, D. **Early loading at 21 days of non-submerged titanium implants with a chemically modified sandblasted and acid-etched surface: 3-year results of a prospective study in the posterior mandible.** *Journal Periodontology.* v.81, p.809-818, 2010.

CASCADAN, D.; GRANDINI, C.R. **Influência de tratamentos termo-mecânicos na estrutura e microestrutura da liga Ti-10%*p*Ni obtida por fusão a arco.** *Matéria.* v.20, p.10-29, 2015.

CHANG, Y.C.; HO, K.N.; FENG, S.W.; HUANG, H.M.; CHANG, C.H.; LIN, C.T.; TENG, N.C.; PAN, Y.H.; CHANG, W.J. **Fibronectin-grafted titanium dental implants: an in vivo study.** *Biomedical Research International.* doi: 10.1155/2016/2414809., 2016;

CHEN, J.Y.; LENG, Y.X.; TIAN, X.B.; WANG, L.P.; HUANG, N.; CHU, P.K.; YANG, P. **Antithrombogenic investigation of surface energy and optical bandgap and hemocompatibility mechanism of Ti(Ta⁺⁵)O₂ thin films.** *Biomaterials.*v.23, p.2545-2552, 2002.

COUTINHO, M.P.; ELIAS, C.N. **Rugosidade e molhabilidade do titânio usado em implantes com superfícies tratadas.** *Revista Brasileira de Odontologia.* v.66, p.234-238, 2009.

DE OLIVEIRA, J.A.G.; ESCADA, A.L.A.; ALVES-REZENDE, M.C.R.; MATHOR, M.B.; ALVES-CLARO, A.P.R. **Analysis of the effects of irradiation in osseointegrated dental implants.** *Clinical Oral Implant Research.* v.23, p.511-514, 2012.

DORAI, R.; KUSHNER, M.J. **A model for plasma modification of polypropylene using atmospheric pressure discharges.** Journal of Physics D Applied Physics. v.36, p.366-385,2003.

ELLINGSEN, J.E.; JOHANSSON, C.B, Wennerberg A, Holmén A. **Improved retention and bone-to-Implant contact with fluoride-modified titanium implants.** The International Journal Oral Maxillofac Implants.v.19, p.659-666, 2004.

FERNÁNDEZ, E. **Materials in dental implantology.** In: NATALI, A.N. Dental Biomechanics. Londres: Taylor & Francis, 2003: 69-87.

FURST, W.; BANERJEE, A.; REDL, H. **Comparison of structure, strength and cytocompatibility of a fibrin matrix supplemented either with tranexamic acid or aprotinin.** Journal of Biomedical Materials Research B Applied Biomaterials.v.82, p.109-114, 2007.

GAIFULLIN, N.M.; KARYAGINA, A.S.; GROMOV, A.V.; TERPILOVSKIY, A.A.; MALANIN, D.A.; DEMESHCHENKO, M.V.; NOVOCHADOV, V.V. **Morphological characteristics of osseointegration after application of titanium implants with bioactive coating and recombinant bone morphogenetic protein.** Morfologiya. v.149, p.77-84, 2016.

GEETHA, M.; SINGH, A.K.; ASOKAMANI, R.; GOGIA, A.K. **Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopedic implants – A review.** Progress in Materials Science. v.54, p.397-425, 2009.

GILL, P.; MUNROE, N.; PULLETIKURTHI, C.; PANDYA, S.; HAIDER, W. **Effect of Manufacturing Process on the Biocompatibility and Mechanical Properties of Ti-30Ta Alloy.** Journal of Materials Engineering and Performance. v.20, p.819-823, 2011.

GUASTALDI, A.C.; APARECIDA, A.H. **Fosfatos de cálcio de interesse biológico: importância como biomateriais, propriedades e métodos de obtenção de recobrimentos.** Química Nova. V.33, no.6, 2010.

HABIBOVIC, P.; BARRÉRE, F.; VAN BLITTERSWIJK, C.A.; GROOT, K.; LAYROLLE, P. **Biomimetic Hydroxyapatite Coating on Metal Implants.** Journal of the American Ceramic Society. v.85, p.517-522, 2002.

HANAWA, T. **A comprehensive review of techniques for biofunctionalization of titanium.** Journal of Periodontal Implantology Science. v.41, p.263-272, 2011.



HERMETO, L.C.; ROSSI, R.D.; PÁDUA, S.B.; PONTES, E.R.; SANTANA, A.E. **Comparative study between fibrin glue and platelet rich plasma in dogs skin grafts.** Acta Cirúrgica Brasileira. v.27, p.789-794, 2012.

HONG, J.; KURT, S.; THOR, A. A **hydrophilic dental implant surface exhibits thrombogenic properties in vitro.** Clinical Implant Dentistry and Related research. Res. v.15(1):p.105-112, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns>. Acesso em: 10 jun. 2015.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARD. **ISO 10993: biological evaluation of medical devices.** Disponível em: <<http://www.iso.org/iso/en/ISOOnline.frontpage>> Acesso em: junho 2014.

ISOGAI, N; LANDIS, W.J.; MORI, R.; GOTOH, Y.; GERSTENFELD, L.C.; UPTON, J.; VACANTI, J.P. **Experimental use of fibrin glue to induce site-directed osteogenesis from cultured periosteal cells.** Plastic and Reconstructive Surgery. v.105, p.953-963, 2000.

KARAZISIS, D.; BALLO, A.M.; PETRONIS, S.; AGHELI, H.; EMANUELSSON, L.; THOMSEN, P.; OMAR, O. **The role of well-defined nanotopography of titanium implants on osseointegration: cellular and molecular events in vivo.** International Journal of Nanomedicine. doi: 10.2147/IJN.S101294, 2016.

KAZEK-KESIK, A.; KUNA, K.; DEC, W.; WIDZIOTEK, M.; TYLKO, G.; OSYCZKA, A.M.; SIMKA, W. **In vitro bioactivity investigations of Ti-15Mo alloy after electrochemical surface modification.** Journal Biomedical Material Research B Applied Biomaterial. V.104, p.903-913, 2015.

KIZUKI, T.; TAKADAMA, H.; MATSUSHITA, T.; NAKAMURA, T.; KOKUBO, T. **Effect of Ca contamination on apatite formation in a Ti metal subjected to NaOH and heat treatments.** Journal of Materials Science: Materials in Medicine. v.24, p.635-644, 2013.

KOKUBO T. **Apatite formation on surfaces of ceramics, metals and polymers in body environment.** Acta Materialia. v.46, p.2519-2527, 1988.

LANGMUIR, I. **The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum.** Journal of the American Chemical Society. 1918;v.40, p.1361-1403.



LATOUR, R.A. **Biomaterials: Protein–surface interactions**. In: Wnek, G.E.; Bowlin, G.L., editores. *The encyclopedia of biomaterials and bioengineering*, 2^a ed. New York: Informa Healthcare; 2008. vol. 1, p. 270-84.

LEVINE, B.R.; SPORER, S.; PEGGIE, R.A.; DELLA VALLE, C.J.; JACOBS, J.J. **Experimental and clinical performance of porous tantalum in orthopedic surgery**. *Biomaterials*. v.27, p.4671–4681, 2006.

LEYENS, C., PETERS, M. **Titanium and titanium alloys – fundamentals and applications**. Wiley-VHC: Weinheim. 2003.

LI, X.; CHEN, T.; HU, J.; LI, S.; ZOU, Q.; LI, Y.; JIANG, N.; LI, H.; LI, J. **Modified surface morphology of a novel Ti-24Nb-4Zr-7.9Sn titanium alloy via anodic oxidation for enhanced interfacial biocompatibility and osseointegration**. *Colloids Surf B Biointerfaces*. doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.04.020,. 2016.

LI, Y.; YANG, C.; ZHAO, H.; QU, S.; LI, X.; LI, Y. **New developments of ti-based alloys for biomedical applications**. *Materials*. v.7, p.1709-1800, 2014.

LIU, Y.; HUNZIKER, E.B.; RANDALL, N.X. **Proteins incorporated into biomimetically prepared calcium phosphate coatings modulate their mechanical strength and dissolution rate**. *Biomaterials*. v.24, p.65-70, 2003.

LUZ, A.P.; RIBEIRO, S.; PANDOLFELLI, V.C. **Uso da molhabilidade na investigação do comportamento de corrosão de materiais refratários**. *Cerâmica*.v.54, p.74-83. 2008.

MARECI, D.; CHELAJU, R.; GORDIN, D.M.; UNGUREANU, G.; GLOREIANT, T. **Comparative corrosion study of Ti-Ta alloy for dental applications**. *Acta Biomaterialia*.v.5, p.3625-3639, 2009.

MASSALSKI, T.B.; OKAMOTO, H.; SUBRAMANIAN, P.R.; KACPRZAK, L. (Eds.), **Binary alloy Phase Diagrams**, ASM Internacional, 1990.

MIYAZAKI, T.; KIM, H.; MIYAJI, F.; KOKUBO, T.; KATO, H.; NAKAMURA, T. **Bioactive tantalum metal prepared by NaOH treatment**. *Journal of Biomedical Materials Research*. v.50, p.35-42, 2000.

MORADI, S.; HADJESFANDIARI, N.; TOOSI, S.F.; KIZHAKKEDATHU, J.N.; HATZIKIRIAKOS, S.G. **Effect of extreme wettability on platelet adhesion on metallic implants: from superhydrophilicity to superhydrophobicity**. ACS Applied Materials and Interfaces.v.8, p.17631-17641, 2016.

NAGAKAWA M, YAMAZOE J. **Effect of CaCl₂ hydrothermal treatment on the bone bond strength and osteoconductivity of Ti-0.5Pt and Ti-6Al-4V-0.5Pt alloy implants**. Journal Materials Science Materials Medicine;2009; 20(11): 2295-2303.

NAKAGAWA M, ZHANG L, UDON K, MATSUYA S, ISHIKAWA K. **Effects of hydrothermal treatment with CaCl₂ solution on surface property and cell response of titanium implants**. Journal Materials Science Materials Medicine. 2005;16(11):985-91.

NIINOMI, M. **Mechanical biocompatibilities of titanium alloys for biomedical applications**. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. v.1, p.30-42, 2008.

NIINOMI, M. **Recent metallic materials for biomedical applications**. Metallurgical and Materials Transactions A. 2002;33:477-486.

OBATA, A.; ZHAI, T.; KASUGA, T. **Apatite-forming ability on titanium surface modified by hydrothermal treatment and ultraviolet irradiation**. Graduate School of Engineering. 466-8555, 2008.

OH, S.; DARAIO, C.; CHEN, L.H.; PISANIC, T.R.; FIÑONES, R.R.; JIN, S. **Significantly accelerated osteoblast cell growth on aligned TiO₂ nanotubes**. Journal of Biomedical Materials Research A. v.78, p.97-103, 2006.

PERKA, C.; SCHULTZ, O.; SPITZER, R.S.; LINDENHAYN, K.; BURMESTER, G.R.; SITTINGER, M. **Segmental bone repair by tissue-engineered periosteal cell transplants with bioresorbable fleece and fibrin scaffolds in rabbits**. Biomaterials. v.21, p.1145-1153, 2000.

POSMA, J.J.; POSTHUMA, J.J.; SPRONK, H.M. **Coagulation and non-coagulation effects of thrombin**. Journal of Thrombosis and Haemostasis. doi: 10.1111/jth.13441, 2016.

PROKOPCHUK-GAUK, O.; BROSE, K. **Tranexamic acid to treat life-threatening hemorrhage in prostate cancer associated disseminated**



intravascularcoagulation with excessive fibrinolysis. Cureus. v.22, e428. doi: 10.7759/cureus.428, 2015.

ROBERTS, I.; SHAKUR, H.; KER, K.; COATS, T. **CRASH-2 trial collaborators. Antifibrinolytic therapy for acute traumatic injury.** Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;19(1):CD004896

RUCK, M.; KAISER, M.; KOHLER, D.; KRUMEICH, F.; BOLDT, R. **High-yield synthesis and structure of double-walled bismuth-nanotubes.** Nano Letters. v.10, p.208-210, 2010.

SADER, M.S.; BALDUINO, A.; SOARES, G.D.E.A; BOROJEVIC, R. **Effect of three distinct treatments of titanium surface on osteoblast attachment, proliferation, and differentiation.** Clinical Oral Implants Research. v.16, p.667-675, 2005.

SAGOMONYANTS, K.B.; HAKIM-ZARGAR, M.; JHAVERI, A.; ARONOW, M.S.; GRONOWICZ, G. **Porous tantalum stimulates the proliferation and osteogenesis of osteoblasts from elderly female patients.** Journal of Orthopaedic Research. v.29, p.609-616, 2011.

SARTORETTO, S.C.; ALVES, A.T.; ZARRANZ, L.; JORGE, M.Z.; GRANJEIRO, J.M.; CALASANS-MAIA, M.D. **Hydrophilic surface of Ti6Al4V-ELI alloy improves the early bone apposition of sheep tibia.** Clinical Oral Implants Research. doi: 10.1111/clr.12894, 2016.

SCHEIBE, P.O. **Number of samples-hypothesis testing.** Nuclear Medicine and Biology. v.35, p.3-9, 2008.

SEGVICH, S.J.; SMITH, H.C.; KOHN, D.H. **The adsorption of preferential binding peptides to apatite-based materials.** Biomaterials. v.30, p.1287-1298, 2009.

SENNERBY, L.; THOMSEN, P.; ERICSSON, L.E. **A morphometric and biomechanic comparison of titanium implants inserted in rabbit cortical and cancellous bone.** International Journal Oral Maxillofac Implants. v.7, p.62-71, 1992.

SILVA, M.A.; GUIMARÃES, P.C.L.; PEREIRA, T.D.; HONÓRIO-FRANÇA, A. **Biomateriais e sua biocompatibilidade numa abordagem multidisciplinar na área de saúde.** Revista Eletrônica da Univar, v.1, p.87-90, 2012.



SIMSON, J.; CRIST, J.; STREHIN, I.; LU, Q.; ELISSEEFF, J.H. **An orthopedic tissue adhesive for targeted delivery of intraoperative biologics.** Journal of Orthopaedic Research. v.31, p.392-400, 2012.

SOUSA, S.M.F.; SILVA, T.A.R.; GUERRA, J.C.A.W. **Tântalo: Breve histórico, propriedades e aplicações.** Science direct. v.4, p.343-346, 2013.

SOUZA K.A.; ROBIN A. **Preparation and characterization of Ti-Ta alloys for application in corrosive media.** Materials Letters. v.57, p.3010-3016, 2003.

SOUZA MA. **Crescimento de apatita na superfície da liga Ti-30Ta empregando tratamento hidrotérmico. Anais do 21º CBECIMAT.2014.** Disponível em: <http://www.cbecimat.com.br/cronograma-detalhes-info.php?cod=1630>. Acesso em 2 de dezembro de 2014.

SOUZA, J.C.; BARBOSA, S.L.; ARIZA, E.A.; HENRIQUES, M.; TEUGHEL, W.; PONTIAUX, P.; CELIS, J.P.; ROCHA, L.A. **How do titanium and Ti6Al4V corrode in fluoridated medium as found in the oral cavity An in vitro study.** Material Science Engineering C Material Biologic Applied.v.47,;p.384-393, 2015.

TAKEMOTO, S.; HATTORI, M.; YOSHINARI, M.; KAWADA, E.; ODA, Y. **Corrosion behavior and surface characterization of titanium in solution containing fluoride and albumin.** Biomaterials. v.26,p.829-837, 2005.

TEN HALLERS, E.J.; JANSEN, J.A.; MARRES, H.A.; RAKHORST, G.; VERKERKE, G.J. **Histological assessment of titanium and polypropylene fiber mesh implantation with and without fibrin tissue glue.** Journal of Biomedical Materials Research A. v.80, p.372-380, 2007.

TOMCZYK, M.; SUZUKI, Y.; SANO, H.; BRZOSKA, T.; TANAKA, H.; URANO, T. **Bidirectional functions of thrombin on fibrinolysis: Evidence of thrombin-dependent enhancement of fibrinolysis provided by spontaneous plasma clot lysis.** Thrombosis Research. v.143, p.28-33, 2016.

VANZILLOTTA, P.S.; SADER, M.S.; BASTOS. I.N.; SOARES, G.A. **Improvement of in vitro titanium bioactivity by three different surface treatments.** Dental Materials, v.22, p.275-282, 2006.



VASCONCELLOS, M.A.Z.; HINRICHS, R. **Fosfatos de cálcio de interesse biológico: importância como biomateriais, propriedades e métodos de obtenção de recobrimentos.** Técnicas instrumentais não destrutivas aplicadas a gemas no RS. Cap.8, p. 116, 2014.

VELASCO-ORTEGA, E.; ALFONSO-RODRÍGUEZ, CA.; MONSALVE-GUIL, L.; ESPAÑA-LÓPEZ, A.; JIMÉNEZ-GUERRA, A.; GARZÓN, I.; ALAMINOS, M.; GIL, F.J. **Relevant aspects in the surface properties in titanium dental implants for the cellular viability.** Materials Science and Engineering C Materials for Biological Applications. v.64, doi: 10.1016/j.msec.2016.03.049, 2016.

WANG, P.; FENG, Y.; LIU, F.; WU, L.; GUAN, S. **Microstructure and mechanical properties of Ti-Zr-Cr biomedical alloys.** Materials Science and Engineering C Materials for Biological Applications. v.51, p.148-152, 2015.

WEI, M.; UCHIDA, M.; KIM, K.M.; KOKUBO, T.; NAKAMURA, T. **Apatite forming ability of calcium-containing titania.** Biomaterials. 2002;23(1):167-72.

YASEEN, M.; SALACINSKI, H.J.; SEIFALIAN, A.M.; LU, J.R. **Dynamic protein adsorption at the polyurethane copolymer/water interface.** Biomedical Materials. v.3, doi: 10.1088/1748-6041/3/3/034123, 2008.

YOU, T.M.; CHOI, B.H.; ZHU, S.J.; JUNG, J.H.; LEE, S.H.; HUH, J.Y.; LEE, H.J.; LI, J. **Platelet-enriched fibrin glue and platelet-rich plasma in the repair of bone defects adjacent to titanium dental implants.** International Journal Oral Maxillofac Implants. v.22, p.417-422, 2007.

ZHANG, W.; ZHU, Z.; CHENG, C. Y. **A literature review of titanium metallurgical processes.** Hydrometallurgy. v.108, p.177–188, 2011.

ZHANG, Y.; ZHENG, Y.; LI, Y., WANG, L.; BAI, Y.; ZHAO, Q. **Tantalum nitride decorated titanium with enhanced resistance to microbiologically induced corrosion and mechanical property for dental application.** PLoS One. v.10, e0130774, 2015.

ZHOU, Y.L.; NIINOMI, M. **Ti-25Ta alloy with the best mechanical compatibility in Ti-Ta alloy for biomaterials application.** Materials Science Engineering C. v.29, p.1061-1065, 2009.



ZHOU, Y.L.; NIINOMI, M.; AKAHORI, T. **Decomposition of martensite α'' during aging treatments and resulting mechanical properties of Ti-Ta alloys.** Materials Science Engineering A. v.384, p.92-101, 2004.

ZHOU, Y.L.; NIINOMI, M.; AKAHORI, T. **Effects of Ta content on Young's modulus and tensile properties of binary Ti-Ta alloys for biomedical applications.** Materials Science Engineering A. v.371, p.283-290, 2004.

ZHOU, Y.L.; NIINOMI, M.; AKAHORI, T.; FUKUI, H.; TODA, H. **Corrosion resistance and biocompatibility of Ti-Ta alloys for biomedical applications.** Materials Science Engineering A. v.398, p.28-36, 2005.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



CAMPUS ARAÇATUBA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
CEUA - Ethics Committee on the Use of Animals

CERTIFICADO

O trabalho "Estudo da osseointegração de implantes de liga Ti30Ta instalados sem estabilidade primária. Influência da associação adesivo fibrínico/ácido tranexâmico e da superfície bioativa" de autoria de Cristiane Mayumi Wada e Maria Cristina Rosifini Alves Rezende é parte do Projeto "Osseointegração de implantes de titânio recobertos com nanotubos e instalados sem estabilidade primária. Influência da associação adesivo fibrínico/ácido tranexâmico" aprovado pela CEUA de acordo com o Processo 00634-2013.


Profa. Dra. Maria Gisela Laranjeira
Coordenadora da CEUA
CEUA Coordinator

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba
Rua José Bonifácio, 1193 - Vila Mercedes - CEP: 14205-000 - ARAÇATUBA - SP
Fone: (13) 3536-3234 E-mail: CEUA@fca.unesp.br