

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 30/03/2022.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Amanda de Carvalho Silva Leocádio

Osseointegração de implantes com diferentes macro e microestruturas instalados em áreas sem enxertia ou com osso bovino desproteinizado associado ou não à medula óssea fresca: estudo pré-clínico em coelhos

Araraquara

2020



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Amanda de Carvalho Silva Leocádio

Osseointegração de implantes com diferentes macro e microestruturas instalados em áreas sem enxertia ou com osso bovino desproteínizado associado ou não à medula óssea fresca: estudo pré-clínico em coelhos

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Odontologia, área de concentração - Implantodontia, da Faculdade de Odontologia de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista para obtenção do título de Doutora em Odontologia.

Orientador: Elcio Marcantonio Júnior
Co-orientador: Guilherme José Pimental de Oliveira

Araraquara

2020

Leocádio, Amanda de Carvalho Silva

Osseointegração de implantes com diferentes macro e microestruturas instalados em áreas sem enxertia ou com osso bovino desproteínizado associado ou não à medula óssea fresca: estudo pré-clínico em coelhos / Amanda de Carvalho Silva Leocádio.-- Araraquara: [s.n.], 2020

149 f.; 30 cm.

Tese (Doutorado em Odontologia) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientador: Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior

Coorientador: Prof. Dr. Guilherme José Pimentel de Oliveira

1. Osseointegração 2. Implantes dentários 3. Transplante ósseo 4. Medula óssea 5. Torque 6. Materiais biocompatíveis

I. Título

Amanda de Carvalho Silva Leocádio

Osseointegração de implantes com diferentes macro e microestruturas instalados em áreas sem enxertia ou com osso bovino desproteínizado associado ou não à medula óssea fresca: estudo pré-clínico em coelhos

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutor

Presidente e orientador: Professor Dr. Elcio Marcantonio Júnior

2º Examinador: Professor Dr. Ronaldo Célio Mariano

3º Examinador: Professor Dr. Rafael Silveira Faeda

4º Examinador: Professora Dra. Luana Carla Pires Verzola

5º Examinador: Professora Dra. Pâmela Letícia dos Santos

Araraquara, 30 de março de 2020.

DADOS CURRICULARES

Amanda de Carvalho Silva Leocádio

NASCIMENTO: 08 de novembro de 1989 – Poços de Caldas – MG

FILIAÇÃO: Moisés Pereira da Silva

Maria Betânia de Carvalho Silva

Graduação em Odontologia

2008-2013 Faculdade de Odontologia de Alfenas

Universidade Federal de Alfenas-MG

Pós- Graduação em Ciências Odontológicas – Nível Mestrado

2013-2015 Faculdade de Odontologia de Alfenas

Universidade Federal de Alfenas-MG

Pós-graduação em Implantodontia – Nível de Especialização

2016-2018 Associação Paulista de Cirurgiões-Dentistas

APCD Araraquara-SP

Pós-graduação em Implantodontia – Nível de Doutorado

2016-2020 Faculdade de Odontologia de Araraquara

Universidade Estadual Paulista - UNESP

À **Deus**, meu Senhor fiel e verdadeiro amigo, dedico primeiramente este trabalho, que por seu amor e cuidado para comigo, me concedeu forças e oportunidade para a sua realização. A minha **família** amada, em especial, aos meus pais, que estiveram sempre presentes, me apoiando, incentivando aos meus objetivos e muito trabalharam para que eu pudesse alcançá-los. Ao meu **esposo**, Everton, por toda a sua paciência, amor e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Deus,

Agradeço-te por estar no meu caminho e conduzi-lo, pois sem ti nada seria possível.

“Lâmpada para os meus pés é tua palavra, e luz para o meu caminho.”

(Salmos, cap. 119, v. 105)

Família

Em especial aos meus pais, **Moisés e Betânia,**

Papai e mamãe, obrigada por todo apoio e amor incondicionais. Obrigada por me ampararem em todos os momentos da minha vida, por me ensinarem a cultivar a paciência, o bem, a honestidade; por se esforçarem exaustivamente para eu ser e ter o melhor em tudo!

Aos meus irmãos **Moisés Júnior, Márcio e Osmanda** e aos meus sobrinhos **Isabelle, Nicolas e Heitor**

Sem vocês, com certeza, grande parte dos meus momentos de alegria não estaria presente.

Ao meu sogro **Jesiel** e a minha sogra **Esdra,**

A vocês todo meu amor e gratidão.

“Amor de família é a coisa mais inexplicável do mundo, nem um pai consegue dizer para um filho o quanto o ama, nem o filho sabe dizer ao pai, então simplesmente demonstram.”

Esposo

Ao **Everton,**

Amor, obrigada por estar sempre ao meu lado, me incentivando a buscar meus sonhos e por compreender minha ausência.

“A frase mais sincera que existe, aquela que faz a diferença todos os dias, não importa a hora em que seja dita, não importa o tempo que resta, as dificuldades que venha, ela sempre vencerá obstáculos: EU TE AMO!”

Amigos

Matusalém Silva Júnior,

A sua dedicação e empenho no desenvolvimento deste trabalho foi fundamental para que nós chegássemos até aqui. As longas horas de árduo trabalho durante os procedimentos cirúrgicos se tornaram bem mais leves e divertidas com você e sua esposa, **Kelli Silveira**, uma doce mulher. Não me deixaram na mão em um só momento. Não mediram distância, deixaram seus filhos e trabalho, mas estavam aqui. Sou muito, mas muito grata mesmo, por tudo que fizeram. Anjos, verdadeiros anjos que Deus mandou na minha vida!

Ao querido **Profº Dr. Ronaldo Célio Mariano (UNIFAL-MG),**

O senhor com certeza foi minha fonte de inspiração na graduação para seguir o mestrado e doutorado e também a Implantodontia como especialidade. Um professor extremamente dedicado e exigente, e ao mesmo tempo afetuoso. Tenho muita admiração e respeito pelo senhor.

“Talvez eu não tenha tantos amigos. Mas os que eu tenho são os melhores que alguém poderia ter...”

Agradecimentos Especiais

Ao meu amigo e orientador Prof. Dr. Élcio Marcantonio Júnior:

Professor, obrigada pelo privilégio de ser sua orientada e por todas as oportunidades me concedidas. Agradeço a sua amizade e o seu carinho, estando sempre disposto a me ajudar de maneira compreensiva e paciente. Gostaria de ter-lhe retribuído com muito mais dedicação, mas os caminhos sinuosos da vida muitas vezes nos obrigam a caminhar um pouco distantes.

Ao meu Co- Orientador Profº Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira,

Gui você é especial, além da paciência e dedicação, você tem o dom de transferir conhecimento. É um grande professor! Você já foi longe e irá ainda mais! Agradeço pela amizade e por toda ajuda para a realização deste trabalho. Sempre acessível e disponível em tudo que precisei. Sempre me tratou com muito carinho e atenção!

“Ensinar não é transferir conhecimentos, mas criar as possibilidades para a sua produção ou a sua construção. Quem ensina aprende ao ensinar e quem aprende ensina ao aprender.”

Paulo Freire

Ao **Programa de Pós-graduação em Odontologia** da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (**UNESP/ARARAQUARA**), sob coordenação dos professores **Dr. Joni Augusto Cirelli** e **Dr. Paulo Sergio Cerri** e todo o corpo docente, pela formação e exemplo.

Ao professor **Dr. Rafael Faeda** e ao colega **Gustavo da Col Santos Pinto** agradeço pela paciência, disponibilidade e ajuda na realização das cirurgias deste trabalho.

Ao **Felipe Pinotti**, doutorando em Odontologia pela Faculdade de Odontologia da Unesp (Araraquara) e da Técnica de laboratório **Claudinha** pela disponibilidade em realizar o processamento histológico dos cortes não descalcificados das peças desta pesquisa. Ao **Pedrinho**, pela ajuda preciosa e dedicação na confecção dos cortes histológicos descalcificados apresentados neste

trabalho. Ao funcionário do biotério de coelhos **Celso Luis Borsato**. À **Luana** do laboratório de microCT.

A todos os funcionários da Disciplina de Periodontia e aos demais funcionários e colegas do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia. Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação pela paciência e admirável interesse em nos ajudar.

À **NEODENT**, pela concessão dos materiais utilizados nesta pesquisa (Curitiba, Paraná, Brasil / PAP 0107.16 e 2508.17).

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a elaboração deste trabalho, minha mais sincera gratidão.

“O primeiro dever da inteligência é desconfiar dela mesma.”
Albert Einstein

“Poderia ser pior!”
Per-Ingvar Brånemark

Leocádio ACS. Osseointegração de implantes com diferentes macro e microestruturas instalados em áreas sem enxertia ou com osso bovino desproteínizado associado ou não à medula óssea fresca – Estudo pré-clínico em coelhos. [Tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2020.

RESUMO

Implantes com diferentes macro (CI-Implante Cilíndrico e HCI-Implante Cônico Híbrido) e microestruturas (NP-Jateamento+ataque ácido e AQ-Jateamento+ataque ácido+imersão em solução isotônica de cloreto de sódio 0,9 %) foram testados em áreas de osso nativo ou enxertadas prévia ou imediatamente com osso bovino desproteínizado associado ou não à medula óssea fresca (DBB e DBB/BM). Na primeira hipótese foi testado a estabilidade primária e o processo de osseointegração em implantes com diferentes macroestruturas (CI vs. HCI) na metáfise tibial de coelhos. 24 coelhos foram divididos em 3 períodos (2, 4 e 8 semanas). Cada animal recebeu bilateralmente 2 implantes de cada grupo. Todos os implantes foram avaliados quanto ao torque de inserção. Um dos implantes foi submetido ao torque de remoção e análise histológica e o outro foi utilizado para análise microtomográfica e histométrica (%BIC-Contato Osso-Implante). Os HCI apresentaram maior torque de inserção (32.93 ± 10.61 Ncm vs. 27.99 ± 7.80 Ncm) e maior %BIC no período de 8 semanas ($79.08 \pm 11.31\%$ vs. $59.72 \pm 11.29\%$) que CI. CI apresentaram maiores valores de torque de remoção que HCI no período de 8 semanas (91.05 ± 9.32 Ncm vs. 68.62 ± 13.70 Ncm). Não houve diferenças em relação aos dados microtomográficos. Na segunda e na terceira hipóteses, foi avaliado a influência de diferentes macros (CI vs. HCI) e microestruturas de implantes (NP vs. AQ) no processo de osseointegração em áreas previamente (metáfise tibial e seio maxilar) ou imediatamente (metáfise tibial) enxertadas (DBB vs. DBB/BM). 16 coelhos foram avaliados em um período de 180 dias. Cada animal foi submetido à criação de um defeito ósseo bilateral na metáfise tibial e preenchidos com DBB ou DBB/BM. Foi executado acesso bilateral à membrana do seio maxilar e enxerto. Após 90 dias, os defeitos da metáfise tibial foram trefinados e submetidos a instalação de implantes (CI vs. HCI). No seio maxilar implantes foram instalados (NP vs. AQ). Um segundo defeito foi confeccionado na metáfise tibial, preenchido e seguido da instalação imediata de implantes (CI vs. HCI). 90 dias após os animais foram eutanasiados. Foi verificado nas biópsias ósseas (DBB vs. DBB/BM) que não houve diferenças estatísticas quanto à porcentagem de tecidos mineralizados (75.42 ± 10.11 vs. 77.42 ± 9.57) e em relação a porcentagem de tecido ósseo (23.08 ± 9.95 vs. 27.37 ± 5.83), biomaterial (20.81 ± 11.34 vs. 26.40 ± 7.16) e tecido conjuntivo (51.81 ± 10.53 vs. 50.52 ± 14.31). BV/TV% dos implantes com diferentes macroestruturas, diferença estatística foi verificada no DBB independente do momento de instalação dos implantes (Imediato vs. Tardio) nos HCI (83.34 ± 5.87 e 85.69 ± 7.91 , respectivamente) comparado aos CI (DBB-CI: 70.39 ± 15.18 e 77.60 ± 8.31 , respectivamente). BIC%, diferença estatística foi verificada nos CI imediatos comparado ao tardio em áreas enxertadas com DBB somente. Já nas diferentes microestruturas foi verificado que não houve diferenças na quantidade no BV/TV% (DBB-NP: 33.25 ± 19.67 ; DBB-AQ: 35.15 ± 22.17 ; DBB/BM-NP: 39.71 ± 24.21 ; DBB/BM-AQ: 36.40 ± 23.07) e na BIC% (DBB-NP: 58.94 ± 24.37 ; DBB-AQ: 52.52 ± 24.36 ; DBB/BM-NP: 61.66 ± 14.60 ; DBB/BM-AQ: 64.06 ± 23.30). HCI apresentaram maior estabilidade primária e melhor padrão de osseointegração que os CI ao final de 8 semanas de

avaliação em osso nativo tipo I e a adição de BM e o tipo de macro ou microestrutura não influenciaram na osseointegração dos implantes instalados em áreas com DBB.

Palavras chave: Osseointegração. Implantes dentários. Transplante ósseo. Medula óssea. Torque. Materiais biocompatíveis.

Leocádio ACS. Osseointegration of implants with different macro and microstructures installed in areas without grafting or with deproteinized bovine bone associated or not with fresh bone marrow - Pre-clinical study in rabbits. [Tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2020.

ABSTRACT

Implants with different macro (CI-Cylindrical Implant and HCI-Hybrid Conical Implant) and microstructures (NP-Sandblasting + acid attack and AQ-Sandblasting + acid attack + immersion in 0.9% sodium chloride isotonic solution) were tested in areas of native bone or grafted previously or immediately with deproteinized bovine bone associated or not with fresh bone marrow (DBB and DBB / BM). In the first hypothesis, primary stability and the osseointegration process in implants with different macrostructures (CI vs. HCI) in the tibial metaphysis of rabbits were tested. 24 rabbits were divided into 3 periods (2, 4 and 8 weeks). Each animal received two implants bilaterally from each group. All implants were evaluated for insertion torque. One of the implants was submitted to removal torque and histological analysis and the other was used for microtomographic and histometric analysis (% BIC-Bone Contact-Implant). The HCI showed a higher insertion torque (32.93 ± 10.61 Ncm vs. 27.99 ± 7.80 Ncm) and a higher BIC% in the 8-week period ($79.08 \pm 11.31\%$ vs. $59.72 \pm 11.29\%$) than CI. CI showed higher removal torque values than HCI in the 8 week period (91.05 ± 9.32 Ncm vs. 68.62 ± 13.70 Ncm). There were no differences in relation to microtomographic data. In the second and third hypotheses, the influence of different macros (CI vs. HCI) and implant microstructures (NP vs. AQ) in the process of osseointegration in areas previously (tibial metaphysis and maxillary sinus) or immediately (tibial metaphysis) was evaluated grafted (DBB vs. DBB / BM). 16 rabbits were evaluated over a period of 180 days. Each animal was submitted to the creation of a bilateral bone defect in the tibial metaphysis and filled with DBB or DBB / BM. Bilateral access to the maxillary sinus membrane and graft was performed. After 90 days, defects in the tibial metaphysis were redefined and implanted (CI vs. HCI). Implants were installed in the maxillary sinus (PN vs. AQ). A second defect was made in the tibial metaphysis, filled in and followed by the immediate installation of implants (CI vs. HCI). 90 days after the animals were euthanized. It was verified in bone biopsies (DBB vs. DBB / BM) that there were no statistical differences regarding the percentage of mineralized tissues (75.42 ± 10.11 vs. 77.42 ± 9.57) and in relation to the percentage of bone tissue (23.08 ± 9.95 vs. 27.37 ± 5.83), biomaterial (20.81 ± 11.34 vs. 26.40 ± 7.16) and connective tissue (51.81 ± 10.53 vs. 50.52 ± 14.31). BV / TV% of implants with different macrostructures, statistical difference was verified in DBB regardless of the moment of implant implantation (Immediate vs. Late) in HCI (83.34 ± 5.87 and 85.69 ± 7.91 , respectively) compared to CI (DBB-CI: 70.39 ± 15.18 and 77.60 ± 8.31 , respectively). BIC%, statistical difference was found in the immediate IC compared to the late IC in areas grafted with DBB only. In the different microstructures, it was verified that there were no differences in the quantity in BV / TV% (DBB-NP: 33.25 ± 19.67 ; DBB-AQ: 35.15 ± 22.17 ; DBB / BM-NP: 39.71 ± 24.21 ; DBB / BM-AQ: 36.40 ± 23.07) and in BIC% (DBB-NP: 58.94 ± 24.37 ; DBB-AQ: 52.52 ± 24.36 ; DBB / BM-NP: 61.66 ± 14.60 ; DBB / BM-AQ: 64.06 ± 23.30). HCI showed greater primary stability and better pattern of osseointegration than CIs after 8 weeks of evaluation in native bone

type I and the addition of BM and the type of macro or microstructure did not influence the osseointegration of implants installed in areas with DBB.

Keywords: Osseointegration. Dental implants. Bone transplantation. Bone marrow.

Torque. Biocompatible materials.

Lista de Abreviaturas

Abreviaturas usadas no texto:

AQ: Superfície Acqua®

%BIC: Contato osso implante expressa em porcentagem

BM: Medula Óssea

%BV/TV: Relação entre volume ósseo e volume total da amostra expressa em porcentagem

CEUA: Comitê de Ética no uso de animais

CI: Implante Cilíndrico

COBEA: Colégio Brasileiro de Experimentação Animal

DBB: Osso bovino desproteinizado

HA: Hidroxiapatita

HCI: Implante Cônico Híbrido

HE: Hematoxilina Eosina

NP: Superfície Neoporos®

ROI: Região de interess

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 PROPOSIÇÃO.....	21
3 Publicações	22
3.1 Publicação 1	22
3.2 Publicação 2	37
3.3 Publicação 3	72
4 DISCUSSÃO.....	101
5 CONCLUSÃO	110
REFERÊNCIAS	111
APÊNDICE	119
ANEXO A	148
ANEXO B	149

1 INTRODUÇÃO

A Odontologia, na era da Implantodontia, tem possibilitado a utilização de implantes dentais osseointegráveis no tratamento do edentulismo ^{1,2}. As reabilitações orais tradicionais, com próteses fixas ou removíveis, apoiadas sobre dentes e/ou mucosa, deixaram de ser o tratamento de escolha dos pacientes totais ou parcialmente edêntulos, uma vez que, esses pacientes tomaram conhecimento e vivenciam a possibilidade de reabilitação do sistema estomatognático com próteses implanto-suportadas, as quais, hoje, representam o tratamento que mais se aproxima da dentição natural ³.

Apesar das altas taxas de sobrevivência clínica dos sistemas de implantes dentais contemporâneos, falhas ainda ocorrem, podendo estar associadas a diversos fatores mecânicos ou biológicos ⁴. A falta de formação óssea adequada ou volume ósseo de apoio para facilitar a osseointegração têm sido relatados como principais influências sobre a previsibilidade e falha do implante ^{5,6}. As taxas de sobrevivência também variam com o local do implante na cavidade bucal e de outros fatores, tais como design do implante, biocompatibilidade, carregamento, densidade óssea, técnica cirúrgica e outros ^{6,7}.

Portanto, uma série de modificações no projeto de implante e técnicas cirúrgicas tem sido introduzida para melhorar o contato osso-implante, ancoragem e distribuição do estresse ^{5, 8, 9, 10}. Muitas dessas mudanças levaram a uma bem-sucedida terapia com implantes, mesmo nas mais difíceis situações clínicas. Devido a isso, a busca por protocolos que acelerem o processo de osseointegração, e consequentemente o carregamento protético, tem sido o foco de várias pesquisas na área da Implantodontia ^{1, 2}.

Quanto às modificações estruturais dos implantes, elas podem ser executadas ao nível da macro ou da microestrutura ^{11, 12}. Essas modificações alteram estágios distintos na estabilidade dos implantes, sendo que alterações na macroestrutura têm sido relacionadas com a obtenção da estabilidade primária dos implantes enquanto que as alterações de microestrutura afetariam o processo de osseointegração, e, conseqüentemente, a estabilidade secundária dos implantes ^{13, 14, 15,16}.

Neste contexto, a macroestrutura exerce fundamental importância na obtenção da estabilidade primária dos implantes em áreas com osso de pobre qualidade, como na região posterior da maxila, ou em condições de pós extrações com instalação imediata do implante e possível carregamento em áreas estéticas¹⁷. Estudos com implantes cônicos e com implantes com roscas com ausência de bordas cortantes e com câmeras de cicatrização tem demonstrado não apenas melhorar a estabilidade primária, como também acelerar o processo de osseointegração^{18, 19}.

Com relação às modificações de microestrutura, têm sido verificado que diversas alterações nas superfícies dos implantes que visam modificar suas propriedades físico-químicas tais como a rugosidade de superfícies, a molhabilidade e a sua composição química demonstram serem capazes de acelerar e melhorar a qualidade da osseointegração, resultando em maior deposição óssea e redução do período de reparo, principalmente em regiões de má qualidade óssea ^{20, 21, 22}.

Mas, apesar de um dos mecanismos mais fascinantes no organismo ser a alta capacidade do tecido ósseo se regenerar, a doença periodontal, tumores, traumas, exodontias, anomalias de desenvolvimento, patologias, ressecções oncológicas e perda fisiológica de massa óssea, podem levar a defeitos ósseos perenes, os quais não possuem a capacidade de se regenerar espontaneamente.

Especialmente na região bucomaxilofacial, a reabsorção severa de mandíbula e maxila, associada à perda dos dentes, pode levar a defeitos anatômicos significativos comprometendo a função e a estética e, em muitos casos inviabilizando a reabilitação oral com implantes ²³.

E, uma vez que as cirurgias ósseas reconstrutivas, antes da reabilitação oral com próteses implanto-suportadas, são muitas vezes necessárias para evitar ou até mesmo recuperar a perda óssea vertical e horizontal e, principalmente, obter uma quantidade e qualidade ósseas adequadas, garantindo a estabilidade primária de inserção do implante, tornou-se constante a busca por novos biomateriais que possam modular, alterar ou estimular a atividade osteogênica nos defeitos teciduais^{24, 25}.

Atualmente, como possíveis soluções utilizam-se enxertos autógenos, alógenos, aloplásticos, xenogênicos e fatores de crescimento. Como o recrutamento de células, a modulação do processo inflamatório e a promoção do reparo, por cicatrização ou regeneração, são influenciados pelas suas características físicas, químicas e biológicas ²⁶, cada material apresenta vantagens e limitações, justificando o grande número de estudos realizados para verificar o efeito de novos biomateriais, associados ou não, à outros biomateriais utilizados rotineiramente.

Dentre os biomateriais alternativos a utilização dos enxertos autógenos, podemos citar os enxertos homólogos, xenógenos, ou aloplásticos sendo que cada material apresenta vantagens e limitações^{27, 28, 29, 30, 31}. Os xenoenxertos têm ganhado destaque e o mais utilizado e pesquisado até o momento tem sido o osso bovino desproteinizado. Esse tipo de enxerto tem sido utilizado com sucesso em situações clínicas diversas tais como em elevação do assoalho do seio maxilar ^{32, 33} e manutenção de alvéolo pós-extração ³⁴. Mas, assim como os demais, esses substitutos ósseos apresentam como único mecanismo de ação a osteocondutividade

^{35, 36, 37} o que causa um retardo na cicatrização dos defeitos ósseos, que pode ter como consequência o retardo na instalação dos implantes ³⁸.

Considerando que a presença de um pequeno subconjunto de células-tronco, células progenitoras e osteoblastos são transferidos juntamente com o enxerto autógeno, em grandes defeitos ósseos sua presença torna a reconstrução mais previsível, mesmo sendo o nível de celularidade baixo ³⁹. A adição de células ou fatores de crescimento a um biomaterial essencialmente osteocondutor poderia resultar em um biomaterial potencialmente comparável ao enxerto autógeno^{40, 41, 42}. Neste contexto, a associação do osso bovino desproteínizado com o osso autógeno e fatores de crescimento tais como o plasma rico em plaquetas⁴¹ e a rhBMP2⁴² foram testados com intuito de melhorar a formação óssea.

Outra alternativa que tem sido investigada é a utilização da medula óssea fresca associado a biomateriais osteocondutores, pois teoricamente, as células tronco e os fatores de crescimento presentes nesse adjuvante biológico, quando associadas a um arcabouço, podem adicionar ao mesmo um potencial de osteogênese e osteoindução para formação óssea ^{39, 43, 44, 45}. Não há um consenso sobre a melhor metodologia para o uso de células estromais da medula óssea. Três alternativas principais têm sido propostas: (1) Uso do enxerto de medula óssea autóloga fresca ("in natura"); (2) Uso de concentrado de células da medula óssea autóloga (por centrifugação); e, (3) Uso de cultivo de células estromais da medula óssea autóloga ^{39, 40, 41, 42}.

Algumas desvantagens foram associadas com a utilização da metodologia de cultura celular: custo, tempo (requer um período de algumas semanas entre a coleta de células, obtenção da cultura e transplante), maior risco de contaminação, e a aplicabilidade clínica rotineira da cultura celular pode esbarrar na necessidade de

dois procedimentos cirúrgicos separados. Outro questionamento sobre a necessidade ou não de se cultivar as células é a falta de informação sobre o número mínimo de células requeridas para promoção do reparo ósseo^{39, 46, 47, 49}. Dessa forma, a utilização do enxerto de medula de forma fresca seria uma abordagem mais simples do que outros que já foram propostos⁴⁷. O efeito de áreas enxertadas com biomateriais osteocondutores associados ao aspirado de medula óssea sobre a osseointegração dos implantes foi pouco avaliado até o momento.

Portanto, o objetivo desse estudo foi verificar a influência de um implante experimental com macroestrutura compactante perfurante (HCI - Implante Cônico Híbrido) comparada a um implante controle (CI - Implante Cilíndrico) no processo de osseointegração em osso nativo (Osso tipo I) (**Publicação 1**) ou em defeitos cirúrgicos prévio e imediatamente enxertados com osso bovino desproteinizado isolado (DBB) ou associado com medula óssea fresca (DBB/BM) na metáfise tibial de coelhos; e avaliar a neoformação óssea das biópsias colhidas da região previamente enxertada (**Publicação 2**). Além disso, avaliar o efeito da uma superfície de implante altamente hidrofílica (AQ - Implante Acqua: jateamento de óxido, a subtração ácida e manutenção do implante em solução isotônica de cloreto de sódio 0,9 %) comparada a uma hidrofóbica (NP - Implante NeoPoros: jateamento de óxido e subtração ácida) sobre a osseointegração em seios maxilares de coelhos enxertados com DBB vs. DBB/BM (**Publicação 3**).

4 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos e levando-se em consideração a metodologia aplicada pode-se concluir que:

- 1) Os HCI apresentaram maior estabilidade primária e contato osso-implante em relação aos CI quando instalados em osso nativo tipo I.
- 2) Os CI apresentaram maior torque de remoção do que os HCI em osso nativo tipo I.
- 3) A osseointegração em áreas enxertadas com DBB não foi afetada pela adição de BM nem pela macroestrutura dos implantes no período tardio avaliado. Entretanto, os HCI aumentaram a quantidade de tecidos mineralizados ao redor dos implantes em áreas enxertadas com DBB de forma isolada. O momento de enxertia na tíbia (Prévia vs. Imediata) só afetou a quantidade de contato osso-implante no CI, sendo que melhores resultados foram identificados na enxertia imediata.
- 4) A adição de BM e o tipo de superfície não influenciaram na osseointegração dos implantes instalados no seio maxilar previamente enxertado com DBB no período tardio avaliado.
- 5) Estudos clínicos em osso tipo IV são necessários para um melhor entendimento no que se refere à estabilidade a longo prazo bem como do comportamento das macro e microestruturas testadas quando expostas ao biofilme do meio bucal, e submetidas ao carregamento. Além de condições clínicas desafiadoras: alterações sistêmicas

REFERÊNCIAS*

1. Papaspyridakos P, Mokti M, Chen C-J, Benic GI, Gallucci GO, Chronopoulos V. Implant and prosthodontic survival rates with implant fixed complete dental prostheses in the edentulous mandible after at least 5 Years: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013; 16(5): 705-17.
2. Astrand P, Ahlqvist J, Gunne J, Nilson H. Implant treatment of patients with edentulous jaws: a 20-year follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2008; 10(4): 207-17.
3. Narain RU, Garg S, Narain P. A prospective study of the quality of removable prostheses and patients' satisfaction in post-prosthetic phase. *The Internet Journal of Dental Science*. 2010; 9 (1): 1-14.
4. Lee JT, Cho SA. Biomechanical evaluation of laser-etched Ti implant surfaces vs. Chemically modified SLA Ti implant surfaces: removal torque and resonance frequency analysis in rabbit tibiae. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2016; 61: 299-307.
5. El Askary AS, Meffert RM, Griffin T. Why do dental implants fail? Part I. *Implant Dent*. 1999; 8: 173-85.
6. Battula S, Lee JW, Wen HB, Savvas P, Romanos CM, Georgios E. Evaluation of different implant designs in a ligature-induced peri implantitis model: a canine study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2015; 30(3): 534-45.
7. Cameron HU, Pilliar RM, Macnab I. The effect of movement on the bonding of porous metal to bone. *J Biomed Mater Res*. 1973; 7: 301-11.
8. Steigenga JT, Steigenga JT, Al-Shammari KF, Nociti FH, Misch CE, Wang HL. Dental implant design and its relationship to long-term implant success. *Implant Dent*. 2003; 12 :306-17.
9. Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009; 20: 185-206.
10. Pilliar, R. Overview of surface variability of metallic endosseous dental implants: Textured and porous surface-structured designs. *Implant Dent*. 1998; 7: 305-14.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

11. Castilho GAA, Martins MD, Macedo AA. Surface characterization of titanium based dental implant. *Brazilian Journal of Physics*. 2006; 36 (3): 1004-8.
12. Javed F, Romanos GE. The role of primary stability for successful immediate loading of dental implants: a literature review. *J Dent*. 2010; 38(8): 612-20.
13. Casar-Espinosa JC, Castillo-Oyagüe R, Serrera-Figallo MÁ, Garrido-Serrano R, Lynch CD, Menéndez-Collar M, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez JL. Combination of straight and tilted implants for supporting screw-retained dental prostheses in atrophic posterior maxillae: a 2-year prospective study. *J Dent*. 2017; 63: 85-93.
14. Esposito M, Zucchelli G, Cannizzaro G, Checchi L, Barausse C, Trullenque-Eriksson A, Felice P. Immediate, immediate-delayed (6 weeks) and delayed (4 months) postextractive single implants: 1-year post-loading data from a randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol*. 2017; 10(1): 11-26.
15. Alghamdi H, Anand PS, Anil S. Undersized implant site preparation to enhance primary implant stability in poor bone density: a prospective clinical study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Dec; 69(12): e506-12.
16. He J, Zhao B, Deng C, Shang D, Zhang C. Assessment of implant cumulative survival rates in sites with different bone density and related prognostic factors: an 8-year retrospective study of 2,684 implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2015; 30(2): 360-71.
17. Bertl K, Bertl MH, Heimel P, Burt M, Gahleitner A, Stavropoulos A, Ulm C. Alveolar bone resorption after primary tooth loss has a negative impact on straightforward implant installation in patients with agenesis of the lower second premolar. *Clin Oral Implants Res*. 2018; 29(2): 155-63.
18. Gehrke SA, Marin GW. Biomechanical evaluation of dental implants with three different designs: removal torque and resonance frequency analysis in rabbits. *Ann Anat*. 2015; 199: 30-5.
19. Negri B, Calvo-Guirado JL, Maté Sánchez de Val JE, Delgado Ruiz RA, Ramírez Fernández MP, Gómez Moreno G, Aguilar Salvatierra A, Guardia J, Muñoz Guzón F. Biomechanical and bone histomorphological evaluation of two surfaces on tapered and cylindrical root form implants: an experimental study in dogs. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013;15(6): 799-808.
20. Chiapasco MC, Gatti E, Rossi W, Haefliger T, Markwaldel H. Implant-retained mandibular overdentures with immediate loading: a retrospective multicenter study on 226 consecutive cases. *Clin Oral Impl Res*. 1997; 8: 48-57.

21. Crespi R, Capparé P, Gherlone E. Dental implants placed in extraction sites grafted with different bone substitutes: radiographic evaluation at 24 months. *J Periodontol*. 2009; 80: 1616-21.
22. Hinkle RM, Rimer SR, Morgan MH, Zeman P. Loading of titanium implants with hydrophilic endosteal surface 3 weeks after insertion: clinical and radiological outcome of a 12-month prospective. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72: 1495-502.
23. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Tratado de periodontia clínica e implantodontia oral. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
24. Kim DM, Nevins ML, Lin Z, Fateh A, Kim SW, Schupbach P, Nevins M. The clinical and histologic outcome of dental implant in large ridge defect regenerated with alloplast: a randomized controlled preclinical trial. *J Oral Implantol*. 2013; 39(2): 148-153.
25. Tetè S, Vinci R, Zizzari VL, Zara S, Scala V, Cataldi A, et al. Maxillary sinus augmentation procedures through equine-derived biomaterial or calvaria autologous bone: immunohistochemical evaluation of OPG/RANKL in humans. *Eur J Histochem*. 2013; 57 (10): 60-5.
26. Kolk A. Current trends and future perspectives of bone substitute materials e From space holders to innovative biomaterials. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012; 40: 706-18.
27. Schmitt CM, Doering H Schmidt T. Histological results after maxillary sinus augmentation with Straumann® BoneCeramic, Bio-Oss®, Puros®, and autologous bone: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2013; 24: 576-85.
28. Pelegri AA, Costa CES, Sendyk WR, Gromatzky A. The comparative analysis of homologous fresh frozen bone and autogenous bone graft, associated or not with autogenous bone marrow, in rabbit calvaria: a clinical and histomorphometric study. *Cell Tissue Bank*. 2011; 12: 171-84.
29. Schmitt CM, Moest T, Lutz R. Anorganic bovine bone (ABB) vs. autologous bone (AB) plus ABB in maxillary sinus grafting. *Clin Oral Implants Res*. 2015; 26(9):1043-50.
30. Santis E, Lang NP, Ferreira S. Healing at implants installed concurrently to maxillary sinus floor elevation with Bio-Oss or autologous bone grafts: a histo-morphometric study in rabbits. *Clin Oral Implants Res*. 2016; 28(5): 503-11.
31. Sbordone C, Toti P, Guidetti F, Califano L. Volume changes of iliac crest autogenous bone grafts after vertical and horizontal alveolar ridge augmentation of atrophic maxillas and mandibles: a 6-year computerized tomographic follow-up. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012; 70: 2559-65.

32. Meloni SM, Jovanovic SA, Lolli FM, Cassisa C. Grafting after sinus lift with anorganic bovine bone alone compared with 50:50 anorganic bovine bone and autologous bone: results of a pilot randomised trial at one year. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 53(5): 436-41.
33. Oliveira REL, Hage M, Carrel JP, Lombardi T, Bernard JP. Rehabilitation of the edentulous posterior maxilla after sinus floor elevation using deproteinized bovine bone: a 9-year clinical study. *Implant Dent*. 2012; 21(5): 422-26.
34. Rocuzzo M, Gaudio L, Bunino M, Dalmaso P. Long-term stability of soft tissues following alveolar ridge preservation: 10-year results of a prospective study around nonsubmerged implants. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2014; 34(6): 795-804.
35. Nikoghosyan AS, Ting H, Shen J. Optical properties of human jawbone and human bone substitute cerabone® in the terahertz range. *Journal of Contemporary Physics*. 2016; 51(3): 256-64.
36. Jensen T. et al. Bone-to-implant contact after maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss and autogenous bone in different ratios in mini pigs. *Clin Oral Implants Res*. 2013; (24): 635-44.
37. Jensen, T. et al. Maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss or Bio-Oss mixed with autogenous bone as graft in animals: a systematic review. *Int J Clin Oral Maxillofac Surg*. 2012; 41:114-20.
38. Felice P, Soardi E, Piattelli M, Pistilli R, Jacotti M, Esposito M. Immediate non-occlusal loading of immediate post-extractive versus delayed placement of single implants in preserved sockets of the anterior maxilla: 4-month postloading results from a pragmatic multicentre randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol*. 2011; 4(4): 329-44.
39. Pelegri AA, Aloise AC, Zimmermann A, Oliveira RM, Ferreira LM. Repair of critical-size bone defects using bone marrow stromal cells: a histomorphometric study in rabbit calvaria. Part I: Use of fresh bone marrow or bone marrow mononuclear fraction. *Clin Oral Implants Res*. 2014; 25: 567-72.
40. Oliveira TA, Aloise AC, Orosz JE, Mello E, Oliveira R, Carvalho P, Pelegri AA. Double Centrifugation Versus Single Centrifugation of Bone Marrow Aspirate Concentrate in Sinus Floor Elevation: A Pilot Study. *Int J Clin Oral Maxillofac Surg*. 2016; 31(1): 216-22.
41. Wildburger A, Payer M, Jakse N, Strunk D, Etchard-Liechtenstein N, Sauerbier S. First published Impact of autogenous concentrated bone marrow aspirate on bone regeneration after sinus floor augmentation with a bovine bone substitute – a split-mouth pilot study. *Clin Oral Implants Res*. 2014; 25: 1175-81.

42. Lee S-B, Retzepi M, Petrie A, Hakimi A-R, Schwarz F, Donos N. The effect of diabetes on bone formation following application of the GBR principle with the use of titanium domes. *Clin Oral Implants Res.* 2012; 24(1): 28–35.
43. Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009; 20: 172-84.
44. Froum SJ, Wallace S, Sang-Choon C, Rosenberg E, Scott F, Schoor R et al. A histomorphometric comparison of Bio-Oss alone versus BioOss and platelet-derived growth factor for sinus augmentation: a postsurgical assessment. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013; 33(3): 269-79.
45. Jung RE, Glauser R, Schärer P, Hämmerle CH, Sailer HF, Weber F. E. Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2003; 14(5): 556-68.
46. Silva MO, Pelegriane AA, Silva AAP, Manhães Júnior LR, Oliveira RM, França SG, Aloise AC, Ferreira LM. Xenograft Enriched with Autologous Bone Marrow in Inlay Reconstructions: A Tomographic and Histomorphometric Study in Rabbit Calvaria. *Int J Biomater.* 2012; 1-7.
47. Pelegriane AA, Costa CES, Correa MEP, Marques Jr JFC. First published: Clinical and histomorphometric evaluation of extraction sockets treated with an autologous bone marrow graft. *Clin Oral Implants Res.* 2010; 21: 535-42.
48. Nagata MJH, Santinonia CS, Pola NM, Michel NC, Messorab S. Bone marrow aspirate combined with low-level laser therapy: A new therapeutic approach to enhance bone healing. *J Photochem Photobiol B.* 2013; 121: 6-14.
49. Pasquali PJ, Teixeira ML, Oliveira TA, Macedo LGS, Aloise AC, Pelegriane AA. Maxillary sinus augmentation combining bio-oss with the bone marrow aspirate concentrate: a histomorphometric study in humans. *Int J Biomater.* 2015; 1-7.
50. Faeda RF, Spin-Neto R, Marcantonio E, Guastaldi AC, Marcantonio Jr E. Laser ablation in titanium implants followed by biomimetic hydroxyapatite coating: histomorphometric study in rabbits. *Microsc Res Techniq.* 2012; 75: 940-48.
51. Betoni Jr W, Queiroz, TP, Luvizuto, ER, Valentini-Neto R, Garcia-Júnior IR, Bernabé PFE. Evaluation of centrifuged bone marrow on bone regeneration around implants in rabbit tibia. *Implant Dent.* 2012; 21(6): 481-5.
52. Akimoto K, Becker W, Persson R, Baker DA, Rohrer MD, O'Neal MB. Evaluation of titanium implants placed into simulated extraction sockets: A study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999; 14: 351-60.

53. Scharf KE, Lawson W, Shapiro JM, Gannon PJ. Pressure measurements in the normal and occluded rabbit maxillary sinus. *Laryngoscope*, 1995; 105: 570-74.
54. Asai S, Shimizu Y, Ooya K. Maxillary sinus augmentation model in rabbits: effect of occluded nasal ostium on new bone formation. *Clin Oral Implants Res*. 2002; 13: 405-9.
55. Ohya M, Yamada Y, Ozawa R, Ito K, Takahashi M, Ueda M. Sinus floor elevation applied tissue-engineered bone. Comparative study between mesenchymal stem cells/platelet-rich plasma (prp) and autogenous bone with prp complexes in rabbits. *Clin Oral Implants Res*. 2005; 16: 622-9.
56. Sun XJ, Zhang ZY, Wang SY, Gittens SA, Jiang XQ, Chou LL. Maxillary sinus floor elevation using a tissue-engineered bone complex with osteobone and bmscs in rabbits. *Clin Oral Implants Res*. 2008; 19: 804-13.
57. Lambert F, Leonard A, Drion P, Sourice S, Layrolle P, Rompen E. Influence of space-filling materials in subantral bone augmentation: blood clot vs. autogenous bone chips vs. bovine hydroxyapatite. *Clin Oral Implants Res*. 2011; 22: 538-45.
58. Watanabe K, Niimi A, Ueda M. Autogenous bone grafts in the rabbit maxillary sinus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; 88: 26-32.
59. Trindade-Suedam IK, de Moraes JAND, Faeda RS, Leite FRM, Tosoni GM, Benatti Neto C, Marcantonio-Jr E, Scaf G. Bioglass associated with leukocyte-poor platelet-rich plasma in the rabbit maxillary sinus: histomorphometric, densitometric, and fractal analysis. *J Oral Implantol*. 2010; 36: 333-43.
60. Xu H, Shimizu Y, Asai S, Ooya K. Grafting of deproteinized bone particles inhibits bone resorption after maxillary sinus floor elevation. *Clin Oral Implants Res*. 2004; 15: 126-33.
61. Caneva M, Lang NP, Garcia Rangel IJ, Ferreira S, Caneva M, De Santis E, Botticelli D. Sinus mucosa elevation using BioOss or Gingistat collagen sponge: an experimental study in rabbits. *Clin Oral Implants Res*. 2016; 1-10.
62. Akkocaoglu M, Uysal S, Tekdemir I, Akca K, Cehreli MC. Implant design and intraosseous stability of immediately placed implants: a human cadaver study. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16(2): 202-9.
63. de Oliveira GJPL, Barros-Filho LAB, Barros LAB, Queiroz TP, Marcantonio E Jr. In vitro evaluation of the primary stability of short and conventional implants. *J Oral Implantol*. 2016; 42(6): 458-63.

64. Calvo-Guirado JL, Gomez Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Mate Sanchez de Val JE, Abboud M, Nemcovsky CE. Bone remodeling at implants with different configurations and placed immediately at different depth into extraction sockets: experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2015; 26(5): 507-15.
65. Sakoh J, Wahlmann U, Stender E, Al-Nawas B, Wilfried Wagner W. Primary stability of a conical implant and a hybrid, cylindric screw-type implant in vitro. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006; 21: 560-6.
66. Turkyilmaz I, Sennerby L, McGlumphy EA, Tözüm TF. Biomechanical aspects of primary implant stability: A human cadaver study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2009; 11(2): 113-9.
67. Marquezan M, Osório A, Sant'Anna E, Souza MM, Maia L. Does bone mineral density influence the primary stability of dental implants? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2012; 23(7): 767-74.
68. Marković A, Mišić T, Miličić B, Calvo-Guirado JL, Aleksić Z, Đinić A. Heat generation during implant placement in low-density bone: effect of surgical technique, insertion torque and implant macro design. *Clin Oral Implants Res.* 2013; 24(7): 798-805.
69. Duyck J, Roesems R, Cardoso MV, Ogawa T, De Villa Camargos G, Vandamme K. Effect of insertion torque on titanium implant osseointegration: an animal experimental study. *Clin Oral Implants Res.* 2015; 26(2): 191-6.
70. Lee JH, Frias V, Lee KW, Wright RF. Effect of implant size and shape on implant success rates: a literature review. *J Prosthet Dent.* 2005; 94(4): 377-81.
71. Montes CC, Pereira FA, Thomé G, Alves EDM, Acedo RV, Souza JR, Melo ACM, Trevilatto PC. Failing factors associated with osseointegrated dental implant loss. *Implant Dent.* 2007; 16: 404-12.
72. Rao PL, Gill A. Primary stability: The password of implant integration. *J Oral Implantol.* 2012; 2: 103-9.
73. Bataineh AB, Al-Dakes AM. The influence of length of implant on primary stability: An in vitro study using resonance frequency analysis. *J Clin Exp Dent.* 2017; 9: e1–6.
74. Barbeck Ž, Kačarević P, Kavehei F, Rider P, Najman S, Stojanović S, Rimashevskiy D. The effect of temperature treatment of xenogeneic bone substitute on the tissue response – a mini review. *Acta Medica Medianae,* 2019; 58: 131-7.
75. Barbeck M, Dard M, Kokkinopoulou M, Markl J, Booms P, Sader, RA. Small-sized granules of biphasic bone substitutes support fast implant bed vascularization. *Biomatter,* 2015; 5: 1-13.

76. Barbeck M, Unger R, Schnettler R, Wensch S, Witte F. Xenogeneic bone grafting materials. *International Magazine of Oral implantology*, 2017; 17: 34-6.
77. Lucarelli E, Donati D, Cenacchi A, Fornasari PM. Bone reconstruction of large defects using bone marrow derived autologous stem cells. *Transfus Apher Sci*. 2004; 30: 169-74.
78. Carrera-Arrabal T, Calvo-Guirado JL, Santos FP et al. Vertical bone construction with bone marrow-derived and adipose tissue-derived stem cells. *Symmetry*. 2019; 59: 1-11.