

RESSALVA

Atendendo solicitação da
autora, o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 01/11/2026.



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



Ísis de Fátima Balderrama

**Uma nova composição de vidro bioativo para regeneração óssea e
osseointegração de implantes dentários: estudos *in vitro* e pré-clínicos em
coelhos**

Araraquara

2024



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



Ísis de Fátima Balderrama

Uma nova composição de vidro bioativo para regeneração óssea e osseointegração de implantes dentários: estudos *in vitro* e pré-clínicos em coelhos

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia de Araraquara para obtenção do título de Doutora do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, na Área de Implantodontia

Orientador: Prof. Dr. Elcio Marcantonio Júnior

Araraquara

2024

B176n Balderrama, Ísis de Fátima
Uma nova composição de vidro bioativo para
regeneração óssea e osseointegração de implantes
dentários: estudos in vitro e pré-clínicos em coelhos /
Ísis de Fátima Balderrama. -- Araraquara, 2024
247 p. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
(UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara
Orientador: Elcio Marcantonio Júnior

1. Implantes dentários. 2. Osseointegração. 3.
Materiais biocompatíveis. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp.
Dados fornecidos pelo autor(a).

Ísis de Fátima Balderrama

Uma nova composição de vidro bioativo para regeneração óssea e osseointegração de implantes dentários: estudos *in vitro* e pré-clínicos em coelhos

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutora em Odontologia

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Elcio Marcantonio Júnior - UNESP/FOAr

2º Examinador: Prof. Dr. Sérgio Luis Scombatti de Souza - USP/FORP

3º Examinador: Prof. Dr. Ricardo Andrés Landázuri Del Barrio - UNIFOR

4º Examinador: Profa. Dra. Andréa Cândido dos Reis - USP/FORP

Araraquara, 01 de novembro de 2024.

DADOS CURRICULARES

Ísis de Fátima Balderrama

NASCIMENTO: 01 de novembro de 1991, Ponta Grossa, Paraná, Brasil

FILIAÇÃO: Luis Edgar Balderrama Morón

Elizeth Aparecida Bueno de Balderrama

2009-2013: Curso de Graduação em Odontologia

Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Paraná

2014-2016: Especialização em Periodontia

Universidade de São Paulo

Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru, São Paulo

2014-2015: Aperfeiçoamento em Implantodontia

Instituto de Ensino Odontológico de Bauru, Bauru, São Paulo

2015-2015: Aperfeiçoamento em Cirurgia Avançada em Implantodontia

Instituto de Ensino Odontológico de Bauru, Bauru, São Paulo

2015-2016: Aperfeiçoamento em Manejo de Tecido Mole ao Redor de Implantes

Instituto de Ensino Odontológico de Bauru, Bauru, São Paulo

2015-2018: Mestrado em Ciências Odontológicas Aplicadas

Área de Concentração em Reabilitação Oral (Periodontia)

Universidade de São Paulo

Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru, São Paulo

2016-2017: Estágio de Mestrado Sanduíche no Exterior

Department of Periodontology, Malmö University, Malmö, Suécia

2018-2021: Especialização em Implantodontia

Universidade Estadual Paulista

Faculdade de Odontologia de Araraquara

Araraquara, São Paulo

2019-2019: Aperfeiçoamento em Medicina Bucal/Estomatologia

Universidade Estadual Paulista

Faculdade de Odontologia de Araraquara

Araraquara, São Paulo

2020-2024: Doutorado em Odontologia

Área de Concentração em Implantodontia

Universidade Estadual Paulista

Faculdade de Odontologia de Araraquara

Araraquara, São Paulo

2022-2023: Estágio de Doutorado Sanduíche no Exterior

Biomaterials Division

New York University, New York City, USA

Com muito amor e gratidão, dedico esta tese de doutorado aos meus pais, **Luis** e **Elizeth**, pessoas responsáveis pelo apoio incondicional em todas as fases da minha vida profissional.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por me guiar e me abençoar em todos os dias da minha vida.

À **Nossa Senhora das Graças**, minha fonte de fé.

Aos meus pais **Luis Edgar Balderrama Morón** e **Elizeth Aparecida Bueno de Balderrama**, muito obrigada por sempre me educarem e aconselharem para eu ser uma pessoa cada vez melhor. Vocês são meu porto seguro, meu maior amor, meu orgulho e minha inspiração. Obrigada por todo o apoio de sempre e pela compreensão de que, às vezes, estou tão longe; porém, mesmo com tantas distâncias, estivemos sempre conectados com tanto amor e união.

À minha irmã **Vania Balderrama Brondani** e o meu irmão **Gustavo Balderrama**, minha fonte de inspiração. Obrigada por sempre estarem ao meu lado em todas as etapas da minha vida profissional e por me aconselharem a cada dia.

Ao meu orientador Prof. **Elcio Marcantonio Júnior**, um exemplo de professor e amigo. Obrigada por tanta dedicação, companheirismo, competência, pela transmissão de conhecimentos e por ter sido um conselheiro profissional nos últimos anos. Agradeço por ter acreditado em mim desde quando cheguei em Araraquara para cursar a Especialização na Implantodontia e em seguida o Doutorado. Obrigada por toda a confiança depositada em mim e por ter permitido que eu participasse dessa jornada. Ter sido sua orientada foi um dos melhores presentes que a vida poderia me oferecer. Muito obrigada!

Ao Prof. **Joni Augusto Cirelli** e à Professora **Rosemary Adriana Chierici Marcantonio**, professores queridos de um coração bondoso e amoroso, que estavam sempre disponíveis para me ajudar, orientar e aconselhar. Muito obrigada por toda contribuição na minha formação pessoal e profissional. Vocês são pessoas admiráveis que para sempre lembrarei. Minha eterna gratidão por tudo!

Ao Prof. **Paulo Guilherme Coelho** por todas as oportunidades oferecidas durante o meu estágio no exterior e por ter acreditado em mim e no meu potencial desde a nossa primeira reunião presencial.

I would like to heartfully express my deepest gratitude to Dr. **Lukasz Witek**, my supervisor abroad, for embracing my research project and making everything possible for its development. I immensely appreciate your professional excellence, integrity in science and teaching, warmth, and affection. Thank you for everything!

Ao Prof. **Edgar Dutra Zanotto e Marina Trevelin Souza**, por confiarem na proposta deste projeto de pesquisa desde o início e por não medirem esforços na ajuda e incentivo para realização em todas as etapas desta tese de doutorado.

Ao Prof. **Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira**, um anjo que tive durante o meu Doutorado. Muito obrigada pela oportunidade de aprender ao seu lado, por me ensinar, me orientar e me inspirar tanto.

À Professora **Morgana Rodrigues Guimaraes Stabili**, por toda ajuda no meu projeto de pesquisa, por estar sempre disponível para tirar dúvidas, por ser uma inspiração para mim.

À Profa. **Renata Pires de Assis**, por toda paciência e ensinamentos nas coletas sanguíneas dos animais, muito obrigada por toda sua disponibilidade e por todo carinho transmitido.

Ao Prof. **Clóvis Wesley Oliveira de Souza**, do Departamento de Morfologia e Patologia da UFSCar, por ceder seu laboratório para a realização de uma das minhas pesquisas. Muito obrigada toda ajuda e pelos ensinamentos laboratoriais.

Ao Professor **Rafael Silveira Faeda**, pela paciência, disponibilidade e por toda ajuda em ensinar as cirurgias nos animais da minha pesquisa. Muito obrigada por todos os ensinamentos e conselhos profissionais.

À minha amada amiga **Fernanda Castanheira Gonçalves**, que me acolheu desde o primeiro dia em que cheguei em Araraquara para cursar a Especialização e, logo em seguida, o Doutorado. Muito obrigada por ter cuidado de mim com tanto amor e carinho nestes últimos anos.

Aos demais orientados do Prof. Elcio Marcantonio Júnior: **Carolina Mendonça de Almeida Malzoni, Victor Gonçalves, Ricardo Caldeira Cardoso e Nicolas Nicchio Nicolini Calazans**, por toda a amizade e companheirismo nesses anos de Doutorado. Minha admiração por cada um de vocês sempre será eterna.

Aos alunos de Iniciação Científica do Prof. Elcio Marcantonio Júnior: **Nataly Carniel Câmara, Paola Oliveira Silva e Lucas de Andrade Rodrigues** pela amizade, ajuda fundamental e confiança para a realização das pesquisas em diferentes etapas da minha tese.

Aos meus amigos de Pós-graduação: **Camila Chierici Marcantonio, Maria Eduarda Lopes, Lorena Gutierrez, Felipe Pinotti, José Rodolfo Spin, Julio Sánchez, Vitória Bonan, Mariely Godoy, Natalie Fernandes, Luan Faria, Ingra Nicchio e Angélica Pavanelli** pelos momentos maravilhosos ao longo da Pós-graduação. Muito obrigada pelas risadas e conhecimentos compartilhados. O melhor dessa vida são as amizades, e me sinto muito abençoada por ter tido vocês nessa fase da minha vida acadêmica.

Aos meus amigos de estágio no exterior: **Tamires Serdan, Amanda Willers, Edmara Bergamo, Marcel Ferreira, Edisa Oliveira, Ankita Shinde, Alejandro Durand, Angel Cabrera, Vasudev Nayak**. New York University, Biomaterials Division me presenteou vocês! Trabalhamos, sorrimos, rimos, choramos e aprendemos muito um com o outro. Meu estágio no exterior não seria o mesmo se eu não tivesse conhecido e crescido ao lado de vocês diariamente. Obrigada por compartilharem comigo as melhores experiências e momentos da minha vida. Muito Obrigada! Muchas Gracias! Thank you so much!

À minha companheira de pesquisa com células **Iolanda Matos**, pelas risadas descontraídas, histórias, aprendizados e vários experimentos realizados juntas.

À ex-funcionária e grande amiga **Suleima Ferreira** que me ensinou tanto nos Laboratórios de Processamento Histológico, Análise Histopatológica e Imagem e Laboratório de Exakt. Muito obrigada pela paciência, risadas e pelos momentos divertidos de muito trabalho que passamos juntas nos laboratórios.

À funcionária e grande amiga **Amanda Menezes** que me ajudou nos Laboratórios de Processamento Histológico e Análise Histopatológica e Imagem. Muito obrigada pela parceria, risadas e pelos momentos descontraídos que passamos juntas nos últimos meses.

À ex-funcionária do Laboratório de Microtomografia Computadorizada da UNESP/FOAr, **Luana Sales** pela paciência e ensinamentos para as análises das minhas amostras.

À funcionária do Laboratório de Microtomografia Computadorizada da UNESP/FOAr, **Gabriela B. Bruno** pela paciência e ensinamentos para as análises das minhas amostras.

Ao técnico do Laboratório de Histologia do Departamento de Morfologia da UNESP/FOAr, **Pedrinho**, por toda paciência em me ensinar sobre processamento de amostras para cortes histológicos.

Aos funcionários do departamento de Diagnóstico e Cirurgia da UNESP/FOAr, em especial: **Isabela Cristine Manzolli Rodrigues** e **Antonio Medeiros Filho**, por sempre estarem dispostos a ajudar. Muito Obrigada por todo carinho e apoio em cada momento que precisei.

Ao Laboratório de Caracterização Estrutural do Departamento de Engenharia de Materiais da UFSCar, pela disponibilidade e parceria na utilização dos microscópios de Força Atômica e Microscopia Eletrônica de Varredura.

Ao Laboratório de Microscopia Eletrônica no Instituto de Química de Araraquara (UNESP) e ao ex-técnico **Diego Tita** pela troca de conhecimentos, paciência e disponibilidade de utilização do microscópio.

Ao Laboratório de Materiais Vítreos do Departamento de Engenharia de Materiais da UFSCar assim como o CeRTEV (Center for Research, Technology and Education in Vitreous Materials), pela disponibilidade e parceria na confecção das amostras das minhas pesquisas.

Ao Laboratório de Bioquímica Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (FCF-UNESP), pela ajuda e parceria na confecção das amostras de sangue dos animais diabéticos.

Ao Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (FCF-UNESP), pela ajuda e parceria com as análises realizadas sanguíneas e parâmetros bioquímicos dos animais diabéticos.

Ao funcionário do biotério de coelhos **Celso Luís Borsato**, pela ajuda e cuidado com todos os animais envolvidos nos meus projetos pré-clínicos.

Ao **Witek Laboratory**, Biomaterials Division, New York University, por todo aprendizado nas técnicas laboratoriais e pela possibilidade de realizar as análises nas amostras das minhas pesquisas.

À Empresa S.I.N. Implant System, em especial ao Dr. **Fábio José Barbosa Bezerra** e Dra. **Bruna Ghiraldini**, pela doação dos discos e implantes dentários necessários para a realização das pesquisas desta tese. Obrigada por acreditarem em todas as propostas desta tese de doutorado.

À Empresa Bionnovation, em nome do Dr. **Heddie Ricci**, pela doação das membranas de colágeno para a minha pesquisa pré-clínica.

Aos funcionários da secretaria da Pós-graduação por toda ajuda, gentileza e cooperação nestes anos, em especial à **Alessandra Cristina Francischini de Carvalho** e **José Alexandre Garcia**.

Ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araraquara, representado pelo coordenador Prof. Dr. **Paulo Sérgio Cerri** e pela vice-coordenadora Profa. **Morgana Rodrigues Guimaraes Stabili**, por toda contribuição para a minha formação profissional. Agradeço imensamente pela oportunidade e confiança em ter sido a pós-graduanda representante titular no ano de 2021.

À Comissão Permanente de Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Araraquara (UNESP), representado pela presidente Profa. Dra. **Ana Carolina Pero** e vice-presidente Profa. Dra. **Renata Garcia Fonseca**, por toda confiança e contribuição para a minha formação profissional, onde tive a oportunidade de ser a pós-graduanda representante titular no de 2022.

Aos funcionários da Biblioteca pela disposição de sempre e ajuda prestativa na correção desta tese, em especial à **Ana Cristina Jorge**.

Aos integrantes da **Liga Acadêmica de Periodontia e Implantodontia da Faculdade de Odontologia de Araraquara (LAPIAr)** pelo constante aprendizado. Obrigada por me acolherem e confiarem em mim. Sinto muito orgulho em ter sido pós-graduanda fundadora e colaborada da LAPIAr ao lado de vocês.

À Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UNESP/FOAr, em especial à funcionária **Cláudia**, por tanta ajuda e paciência com os processos éticos que envolveram os meus projetos de pesquisa.

À **CAPES**: o presente trabalho foi realizado com o apoio da **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES)** – Código de financiamento 001.

À FAPESP – Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo
(Processo número 2021/00632-3-Bolsa de Doutorado; Processo número 2021/14557-3-Bolsa de Estágio de Pesquisa no Exterior; Processo 2023/15412-4-Bolsa de Iniciação Científica; Processo 2022/15076-1-Bolsa de Iniciação Científica; Processo 2021/10519-0-Bolsa de Iniciação Científica; Processo 2021/01549-2-Bolsa de Iniciação Científica e Processo número 2013/07793-6-CEPID) pelo apoio financeiro essencial para a realização de todo o projeto.

“Escolas que são gaiolas existem para que os pássaros desaprendam a arte do voo. Pássaros engaiolados são pássaros sob controle. Engaiolados, o seu dono pode levá-los para onde quiser. Pássaros engaiolados sempre têm um dono. Deixaram de ser pássaros. Porque a essência dos pássaros é o voo.

Escolas que são asas não amam pássaros engaiolados. O que elas amam são os pássaros em voo. Existem para dar aos pássaros coragem para voar. Ensinar o voo, isso elas não podem fazer, porque o voo já nasce dentro dos pássaros. O voo não pode ser ensinado. Só pode ser encorajado.”

Rubem Alves*

* Alves R. Por uma educação romântica. Brasil: Papyrus Editora; 2013.

Balderrama IF. Uma nova composição de vidro bioativo para regeneração óssea e osseointegração de implantes dentários: estudos *in vitro* e pré-clínico em coelhos [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar uma nova composição de vidro bioativo (F18) para futura aplicação clínica na Implantodontia. Para isto, o estudo foi dividido em cinco artigos. No primeiro artigo, uma revisão de literatura investigou artigos científicos sobre a aplicação do enxerto ósseo sintético derivado do vidro bioativo para uso na Implantodontia, focando em regeneração óssea assim como em revestimento de implantes de titânio. Os achados científicos demonstraram que o vidro bioativo possui propriedade de biocompatibilidade, ligação com osso, não-citotóxico e antimicrobiano, através de evidência científica por estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos. No segundo artigo, 3 discos de diferentes superfícies: 1) usinado (M), 2) nano-hidroxiapatita (Nano-Ha) e 3) biofuncionalizado com F18 (BSF18) foram analisados em diferentes testes *in vitro*. Os discos foram submetidos a contaminação de *Staphylococcus aureus* por um período de 24 horas. De acordo com os resultados de contagem bacteriana (UFC/mL), a superfície BSF18 demonstrou valores diminuídos quando comparado com a superfície usinada ou Nano-Ha ($p < 0.0001$), assim como as imagens de cepa bacteriana aderida nas superfícies e analisadas por MEV e Microscopia confocal, demonstraram maiores aglomerados bacterianos nas superfícies M e Nano-Ha quando comparada com BSF18. No terceiro artigo, a fim de investigar o potencial osteoindutor das superfícies de 3 diferentes discos, tais como, 1) usinado (M), 2) nano-hidroxiapatita (Nano-Ha) e 3) biofuncionalizado com F18 (BSF18). Para isto, um total de 5 mL de aspirado de medula óssea foi coletado da tíbia de 8 coelhos albinos para obter as células-tronco da medula óssea (*Bone Marrow Stem Cells*-BMSC). Propriedades físico-químicas das superfícies dos discos e análises biológicas *in vitro* foram investigadas. Os resultados evidenciaram que a superfície BSF18 demonstrou ser mais hidrofílica quando comparada com M e Nano-Ha. O teste de detecção de nódulos mineralizados nas superfícies aos 21 dias e atividade de fosfatase alcalina aos 10 dias, demonstrou uma diferença estatística com valor aumentado para BSF18 ($p < 0.05$) quando comparada com as superfícies M e Nano-Ha. No quarto artigo, 40 coelhos foram submetidos ao levantamento do seio maxilar bilateral e inserção dos seguintes enxertos ósseos, G1) Hidroxiapatita com beta-tricálcio fosfato (HA/ β -TCP); G2) F18; G3) HA/ β -TCP + F18; G4) BMSC + F18; G5) Coágulo sanguíneo (BC). Após 30 e 60 dias, biópsias foram coletas destas áreas e analisadas quanto a porcentagem de osso neoformado, tecido conjuntivo e biomaterial. Implantes dentários de diferentes superfícies (Nano-Ha e BSF18) foram instalados nas áreas previamente enxertadas e análises de estabilidade primária e secundária, contato-osso implante (BIC), formação óssea entre as roscas (BAFO) e propriedades nanomecânicas (dureza e módulo de elasticidade) foram investigadas. Como resultados, aos 60 dias, G1 e G2 demonstraram maior quantidade de osso neoformado quando comparado com 30 dias. Implantes de superfície Nano-Ha revelaram uma maior estabilidade primária para o G1 aos 60 dias. G2 demonstrou uma melhor porcentagem de BIC aos 60 dias para a superfície Nano-Ha quando comparada com G5 e G4. BSF18 instalado em áreas do G3 após 60 dias demonstrou valores aumentados em propriedades nanomecânicas quando comparado com G5. No quinto artigo, a fim de investigar a formação óssea ao redor de implantes BSF18 instalados em área de baixa densidade óssea animais associados ou não com comprometimento sistêmico, 8 coelhos foram

induzidos ao Diabetes Mellitus através da aplicação de 105 mg/kg de Aloxana, e 8 coelhos receberam uma dose de soro fisiológico (controle). Animais foram divididos em 4 grupos, tais como, saudáveis com implantes Nano-Ha (G1), saudáveis com implantes BSF18 (G2), diabéticos com implantes Nano-Ha (G3), diabéticos com implantes BSF18 (G4). Após 3 dias da indução, os animais foram submetidos a instalação dos implantes Nano-Ha e BSF18 em osso de íliaco bilateralmente (4 implantes/animal). A eutanásia ocorreu após 7 dias, onde o remanescente ósseo dos implantes que receberam torque de remoção foi submetido a análise histológica e histométrica, assim como detecção do marcador de proteína Runx-2 pela análise de imuno-histoquímica, por outro lado, as áreas ósseas contendo os implantes foram analisados quanto a porcentagem de BIC e BAFO, e propriedades nanomecânicas (dureza e módulo de elasticidade). Amostras sanguíneas foram coletadas para análise de glicemia do sangue, assim como, imunoglobina glicada. Como resultados, a glicemia e hemoglobina glicada revelaram valores aumentados para G3 e G4. As peças histológicas do osso remanescente demonstraram maior predomínio de células inflamatórias para G3 quando comparada com G4. Maior detecção do gene Runx-2 para amostras do G2 quando comparado com G3 e G4. Superfície BSF18 demonstrou maior BIC para animais saudáveis quando comparado com diabético. Propriedade de dureza no osso cortical em animais saudáveis demonstrou resultados relevantes para a superfície BSF18 quando comparado com Nano-Ha. Pode-se concluir que o vidro-bioativo F18 é um material promissor para aplicação na Implantodontia.

Palavras-chave: Implantes dentários. Osseointegração. Materiais biocompatíveis.

Balderrama IF. A novel bioactive glass composition for bone regeneration and osseointegration of dental implants: *in vitro* and preclinical studies in rabbits [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate a novel bioactive glass composition (F18) for application in Implant Dentistry. For that, this study was divided into five articles. In the first article, a literature review was proposed to investigate scientific publication about the application of synthetic bone graft derived from bioactive glass for using in implant dentistry, focusing on bone regeneration as well as coating into dental implants. The findings demonstrated that bioactive glass showed biocompatibility properties, bone-bonding, non-toxic, and antimicrobial capacity, through scientific evidence by *in vitro*, preclinical, and clinical studies. In the second article, 3 discs with different surfaces, such as: 1) machined (M), 2) nano-hydroxyapatite (Nano-Ha) and 3) biofunctionalized with F18 (BSF18) were analyzed in different *in vitro* tests. The discs were submitted to *Staphylococcus aureus* contamination for 24 hours. According to the bacterial count results (CFU/mL), the BSF18 surface demonstrated decreased values when compared to the machined or nano-hydroxyapatite ($p < 0.0001$) surface, as well as images of bacterial strain adhered to surfaces and analyzed by SEM and Confocal Microscopy demonstrated larger bacterial clusters on M and Nano-Ha surfaces when compared to BSF18. In the third article, the aim is to investigate the osteoinductive potential of surfaces of 3 different discs, such as 1) machined (M), 2) nano-hydroxyapatite (Nano-Ha), and 3) biofunctionalized with F18 (BSF18). For that, a total of 5 mL of bone marrow aspirate was collected from the tibia of 8 albino rabbits to obtain bone marrow stem cells (Bone Marrow Stem Cells-BMSC). Physicochemical properties of disc surfaces and biological assays *in vitro* were analyzed. The results evidenced that the BSF18 surface demonstrated to be more hydrophilic when compared to M and Nano-Ha. The test of detection of mineralized nodules on surfaces at 21 days and alkaline phosphatase activity at 10 days, showed a statistical difference with an increased value for BSF18 ($p > 0.05$) when compared to M and Nano-Ha. In the fourth article, 40 rabbits underwent bilateral maxillary sinus augmentation and insertion of the bone grafts, G1) Hydroxyapatite with beta-tricalcium phosphate (HA/ β -TCP); G2) F18; G3) HA/ β -TCP+F18; G4) BMSC+F18; G5) Blood clot (BC). After 30 and 60 days, biopsies were collected from these areas and analyzed for the percentage of new bone formation, connective tissue, and biomaterial. Dental implants with different surfaces (Nano-Ha and BSF18) were installed in the previously grafted areas and analyses of primary and secondary stability, implant-bone contact (BIC), bone formation between the threads (BAFO), and nanomechanical properties (Hardness and modulus of elasticity) were investigated. As a result, at 60 days, G1 and G2 demonstrated a greater amount of new bone formation than at 30 days. Nano-Ha surface implants revealed greater primary stability for G1 at 60 days. G2 demonstrated a better BIC percentage at 60 days for the Nano-Ha surface compared to G5 and G4. BSF18 installed in G3 areas after 60 days demonstrated increased values in nanomechanical properties when compared to G5. In the fifth article, to investigate bone formation around BSF18 implants installed in areas of low bone density in animals associated or not with systemic involvement, 8 rabbits were induced to Diabetes Mellitus through the application of 105 mg/kg of Alloxan, and 8 rabbits received a dose of saline (control). Animals were divided into 4 groups, such as healthy with Nano-Ha implants (G1), healthy with BSF18 implants (G2), diabetics with Nano-Ha implants (G3), and diabetics

with BSF18 implants (G4). After 3 days of induction, the animals underwent the installation of Nano-Ha and BSF18 implants in the iliac bone bilaterally (4 implants/animal). Euthanasia occurred after 7 days, where the remaining bone of the implants that received removal torque was submitted to histological and histometric analysis, as well as detection of the Runx-2 protein marker by immunohistochemical analysis, on the other hand, the bone areas containing the implants were analyzed for the percentage of BIC and BAFO, and nanomechanical properties (hardness and modulus of elasticity). Blood samples were collected for blood glucose analysis, as well as glycated immunoglobulin. As a result, blood glucose and glycated hemoglobin revealed increased values for G3 and G4. Histological pieces of the remaining bone demonstrated a greater predominance of inflammatory cells for G3 when compared to G4. Greater detection of the Runx-2 gene for samples from G2 when compared to G3 and G4. BSF18 surface demonstrated higher BIC for healthy animals when compared to diabetic ones. Hardness property in cortical bone in healthy animals demonstrated better results for the BSF18 surface when compared to Nano-Ha. It is possible to conclude that bioactive glass F18 is a promising biomaterial for application in Implant Dentistry.

Keywords: Dental implants. Osseointegration. Biocompatible materials.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 Biomateriais sintéticos	18
1.2 Hidroxiapatita	19
1.3 Beta-fosfato tricálcio	19
1.4 Vidro bioativo	20
1.5 Aplicação do vidro bioativo na Implantodontia	21
2 PROPOSIÇÃO	23
2.2 Objetivos específicos	23
3 PUBLICAÇÕES.....	24
3.1 Publicação 1.....	24
3.2 Publicação 2.....	67
3.3 Publicação 3.....	90
3.4 Publicação 4.....	118
3.5 Publicação 5.....	154
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	186
REFERÊNCIAS	187
APÊNDICES.....	193
ANEXOS.....	246

1 INTRODUÇÃO

Um dos desafios na Implantodontia é a deficiência do tecido ósseo para a instalação de implantes dentários¹. Substitutos do tecido ósseo são indicados para um aumento na disponibilidade óssea², e dentre os enxertos, o osso autógeno é a fonte descrita como padrão ouro por possuir as propriedades biológicas de formação de tecido ósseo, além da presença de células osteocompetentes e fatores de crescimento com alta capacidade de formar um osso novo^{3,4}. Uma das desvantagens do enxerto autógeno é a necessidade de uma área doadora do indivíduo, demonstrando uma maior morbidade e complicações⁵, assim como reabsorção do enxerto⁵.

Biomateriais derivados de animal são preparados por diversas abordagens que incluem remover a porção do material orgânico, calcinação em diferentes temperaturas e realização do tratamento com hidróxido de sódio, seguindo os padrões internacionais para que se utilize o material de forma segura, porém muitas vezes os enxertos xenógenos não são totalmente ausente da doença de príons^{6,7}. Diante disso os biomateriais de origem sintética se destacam, devido mostrar resultados satisfatórios mais de 80 anos de aplicabilidade na área Odontologia e Ortopédica⁸. Considerando que os enxertos autógenos possuem um subconjunto de células-tronco, células progenitoras e osteoblastos⁵, uma associação de células ou fatores de crescimento a um biomaterial osteocondutor pode resultar em um biomaterial potencialmente comparável ao enxerto padrão ouro, o autógeno⁹⁻¹¹.

A aplicação das células-tronco derivadas da medula óssea associada com biomateriais osteocondutores demonstra uma possibilidade devido à união das células e fatores de crescimento presentes no aspirado quando associada a um arcabouço a fim de potencializar a osteogênese e osteoindução para a formação óssea^{9,12,13}.

1.1 Biomateriais sintéticos

A literatura demonstra uma evolução constante por biomateriais a fim de abordar uma substituição à indicação cirúrgica do enxerto autógeno¹⁴. Os biomateriais de origem animal ou aloplástico possuem propriedades osteocondutores que promovem um crescimento de nova formação óssea¹⁵, além de serem utilizados com sucesso em situações clínicas diversas tais como em elevação do assoalho do seio

maxilar¹⁶. Os materiais aloplásticos podem ser classificados em sintéticos, tais como a hidroxiapatita (HA), beta-fosfato tricálcio (β -TCP) e o vidro bioativo¹⁷.

1.2 Hidroxiapatita

A hidroxiapatita (HA) possui como fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ com temperatura de sinterização entre 1000-1250°C, demonstra características de biocompatibilidade, ótima compressão, força, ótimo comportamento de crescimento celular, isto é, osteocondutor, e tem sido relatada como aplicações em reparo de defeitos ósseos^{18,19}. A HA é uma cerâmica baseado em cálcio fosfato com relação de cálcio/fósforo na proporção de 1,50 e 1,67²⁰. A HA é um componente importante e essencial do osso natural, quando em contato ou implantado no osso, pode combinar-se com o tecido por ligações químicas²¹. Um estudo demonstrou que a reabsorção *in vivo* da HA equivale a uma taxa de 1-2% ao ano de acordo com suas propriedades, é mais facilmente ser reabsorvido *in vivo*, com boas resistências a compressão, porém fraco em tensão e cisalhamento²².

Além disso, a HA um fosfato de cálcio degradável que representa quase 65% da massa óssea e a maior parte dos componentes inorgânicos do tecido ósseo²³. A HA tem sido amplamente utilizado como material cerâmico para a fabricação de estruturas ósseas e implantes/dispositivos, assim como pode demonstrar dois tipos diferentes, como microporosidade e macroporosidade, a microporosidade pode ser definida quando as partículas do pó não estão completamente unidas após a sinterização, e a macroporosidade está relacionado a pores maiores²⁰. Diante disso, a HA mostra uma influência positiva na adesão e proliferação de células osteoblásticas²⁴.

1.3 Beta-fosfato tricálcio

O Beta-fosfato tricálcio (β -TCP) possui como fórmula química $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ com temperatura de sinterização entre 200-1400°C, e demonstra características de ser biodegradável com bioreabsorção, baixa contração, baixa trinca/deformação e adequada porosidade, suas aplicações se baseiam em reparo de tecido duro de defeitos ósseos²⁵⁻²⁸. O TCP é bioativo, que tem sido extensivamente investigado para uso como substituto ósseo, pois é possui a propriedade em induzir o desenvolvimento osteoblástico de células progenitoras²⁸.

O TCP é conhecido por sua biocompatibilidade, bioatividade, osteocondutividade, reabsorção, baixa contração, baixa formação de trincas e deformação²⁹, o que demonstra uma taxa de degradação aumentada²². O TCP possui duas formas cristalográficas primárias, o α -TCP (alpha) e o β -TCP (beta)²⁸, sendo o β mais favorável e com propriedade elevada de osteocondutividade em relação ao α . O β -TCP é comumente utilizado como um preenchimento de lacunas ósseas reabsorvíveis, permitindo a substituição por osso recém-regenerado^{7,28,30}. O β -TCP é um composto cerâmico bioativo osteocondutor poroso, e é notavelmente frágil e de reabsorção lenta, uma taxa de degradação lenta predispõe a exposição, infecção e fratura³¹.

Estudos demonstraram ter uma taxa de reabsorção mais rápida quando comparado a HA, mantendo as propriedades osteocondutoras³² e demonstra degradação, assim como uma reabsorção mais rápida quando comparado ao HA, característica que é desejável para alcançar uma substituição mais rápida da HA com osso^{31,32}. O β -TCP possui propriedades favoráveis devido à sua resistência mecânica e estabilidade química e o principal mecanismo de bioatividade é a dissolução parcial e liberação de produtos de íons cálcio e fosfato formando um precipitado biológico de apatita na superfície da estrutura biocerâmica²⁴.

1.4 Vidro bioativo

Os vidros bioativos são biomateriais utilizados para casos de regeneração óssea, demonstrando a vantagem da sua aplicabilidade na área Odontologia, especificamente na Implantodontia para reconstrução óssea, devido a sua capacidade de ligação química com o tecido duro e o material vítreo³³. Ademais, os vidros bioativos são considerados materiais altamente ativos capazes de estimular a indução de regulação de genes relacionados pela diferenciação e proliferação dos osteoblastos³⁴.

O mecanismo de ação dos vidros pode ser dividido em 5 estágios, primeiramente, ocorre a lixiviação dos cátions Na^+ e K^+ e sua substituição na estrutura do vidro por cátions H^+ ou H_3O^+ do fluido (estágio I). Neste processo causa um aumento do pH local provocando a ruptura das ligações Si-O-Si e a sílica é liberada na solução na forma de $\text{Si}(\text{OH})_4$ (estágio II). Se o pH local for menor que 9,5 ocorre condensação do $\text{Si}(\text{OH})_4$ e a sílica se re-polimeriza na superfície do vidro, formando uma camada de sílica-gel (estágio III). A estrutura aberta da sílica-gel permite que uma troca iônica

aconteça entre o material e a solução continue ocorrendo. Íons cálcio e fosfato se difundem a partir do vidro pela camada de sílica-gel e somando-se aos íons cálcio e fosfato da solução, formam sobre a superfície do vidro uma camada de fosfato de cálcio amorfa (estágio IV). Após o aumento de espessura das camadas de sílica-gel e fosfato de cálcio amorfas, esta última passa a incorporar íons hidroxil, carbonato e flúor, e inicia a sua cristalização em hidroxicarbonatoapatita (HCA), sendo este o estágio V. A HCA é similar quimicamente e estruturalmente com a apatita, fase mineral encontrada no osso^{33,35,36}.

1.5 Aplicação do vidro bioativo na Implantodontia

O titânio é predominante utilizado na área médica devido a sua excelente biocompatibilidade e propriedades mecânicas, porém, não promove bioatividade para regeneração óssea por si mesmo, demonstrando uma baixa bioatividade^{37,38}. Diante disso, estratégias são realizadas para estimular a função osteogênica para obter uma resposta celular por biofuncionalização da superfície do titânio com biomoléculas³⁹. Estudos científicos investigaram um novo enxerto sintético constituído de vidro bioativo F18 (sistema composto de $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-K}_2\text{O-MgO-CaO-P}_2\text{O}_5$) que demonstra uma acelerada consolidação óssea favorecendo a cicatrização e regeneração óssea para futura instalação de implantes dentários⁴⁰⁻⁴².

Assim como, as propriedades físico-químicas da microestrutura são fatores que podem influenciar o processo de osseointegração⁴³, diante disso, uma investigação constante em modificações das propriedades de macro e microestruturas dos implantes dentários instalados em diferentes qualidades ósseas são importantes a fim da obtenção do sucesso da osseointegração^{44,45}. Do mesmo modo que modificação em superfícies de implantes de titânio, quando revestidos por meio da técnica de atomização pneumática para biofuncionalização com partículas de biovidro resultam em uma melhor osseointegração no período de duas semanas em modelo animal quando comparado com superfície sem a adição da biofuncionalização do biovidro⁴⁶.

Poucos estudos investigaram a aplicação do biovidro depositado em superfícies de titânio, o que estimula mais estudos que apliquem essas modificações em micro e macroestrutura dos implantes dentários⁴⁷⁻⁴⁹ a fim de obter melhores resultados de estabilidade primária e secundária associada com avançadas técnicas cirúrgicas que visam melhorar o contato do osso-implante, ancoragem e distribuição de tensão⁵⁰⁻⁵². Alterações na microestrutura dos implantes estão relacionados a

estabilidade secundária dos implantes^{53,54} visando melhorar as propriedades físico-químicas, tais como a rugosidade superficial, molhabilidade e composição química, a fim de proporcionar uma maior deposição óssea sobre a superfície óssea e diminuir o tempo de reparo ósseo, proporcionando um menor tempo e uma acelerada com melhor qualidade de osseointegração⁵⁵.

As modificações em superfícies de implantes de titânio revestidos por meio da técnica de atomização pneumática para biofuncionalização com partículas de biovidro resultam em um melhor contato osso e implante no período de duas semanas quando comparado com superfície sem a adição da biofuncionalização do biovidro⁴⁶.

A osseointegração tem como definição o contato direto entre o osso vital e a superfície do implante dentário ao nível de microscopia óptica⁵⁶. Alguns critérios são considerados como fatores de sucesso para a osseointegração, tais como, o design e material do implante dentário, propriedades de superfície do implante, qualidade óssea do indivíduo e técnicas cirúrgicas⁵⁶. A condição sistêmica Diabetes Mellitus é uma desordem metabólica determinada pela hiperglicemia proveniente de anormalidades na secreção assim como, também na resposta das células a insulina, sendo considerada uma das condições sistêmicas que acometem a osseointegração de implantes dentários, principalmente na fase inicial da cicatrização que podem influenciar no sucesso do tratamento⁵⁷.

A atividade osteoblástica em indivíduos diabéticos demonstra uma inibição devido à persistência da hiperglicemia, o que resulta uma diminuição da reparação óssea⁵⁸. Estudos que investigaram em modelo animal demonstram que o Diabetes Mellitus afeta negativamente o processo de osseointegração dos implantes dentários^{59,60} demonstrando que a hiperglicemia pode interferir na função dos osteoblastos, diminuindo a neoformação óssea assim como, atua também nos osteoclastos, podendo diminuir a formação e aumento da reabsorção óssea, levando assim a perda óssea^{53,61}. Com a evolução da nanotecnologia e suas modificações estruturais que são desenvolvidas em superfícies de implantes, pode-se determinar tanto ao nível macro como microestrutural, o que determinam a biocompatibilidade do material, sendo intimamente relacionado com o comportamento celular⁶².

Ademais as nanoestruturas aplicadas aos biomateriais têm sido propostas para proporcionar um grau superior de osseointegração⁶³, o que leva o desenvolvimento de novas superfícies de implantes visando a uma melhora do contato osso-implante em condições ósseas que estão comprometidas pelo Diabetes Mellitus⁶⁴.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados obtidos e levando-se em consideração as metodologias aplicadas pode-se concluir que:

A biofuncionalização com o vidro bioativo F18 em superfícies de titânio demonstrou uma maior redução bacteriana significativa no período de 24 horas quando comparada com a superfície de titânio e nano-hidroxiapatita;

Discos revestidos com o vidro bioativo F18 foram capazes de estimular a diferenciação e atividade de pré-osteoblastos, indicando ser uma alternativa promissora para a superfície de implantes dentários;

O F18 como enxerto sintético demonstrou formação óssea em áreas de levantamento de seio maxilar, assim como o revestimento de implantes dentários com BSF18 evidenciaram a osseointegração positivamente em áreas previamente enxertadas;

A superfície de implantes dentário revestida com BSF18 evidenciou resultados satisfatórios e promissores quando instalado em área de baixa densidade óssea de animais com Diabetes Mellitus.

REFERÊNCIAS*

1. Iasella JM, Greenwell H, Miller RL, Hill M, Drisko C, Bohra AA, et al. Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: a clinical and histologic study in humans. *J Periodontol*. 2003;74(7):990-9.
2. Danesh-Sani SA, Engebretson SP, Janal MN. Histomorphometric results of different grafting materials and effect of healing time on bone maturation after sinus floor augmentation: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res*. 2017;52(3):301-12.
3. Spin-Neto R, Stavropoulos A, Coletti FL, Faeda RS, Pereira LA, Marcantonio E, Jr. Graft incorporation and implant osseointegration following the use of autologous and fresh-frozen allogeneic block bone grafts for lateral ridge augmentation. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(2):226-33.
4. Yamada M, Egusa H. Current bone substitutes for implant dentistry. *J Prosthodont Res*. 2018;62(2):152-61.
5. Nkenke E, Neukam FW. Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival. *Eur J Oral Implantol*. 2014;7 Suppl 2:S203-17.
6. Kim Y, Rodriguez AE, Nowzari H. The Risk of Prion Infection through Bovine Grafting Materials. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016;18(6):1095-102.
7. Zenóbio EG, Resende DF, de Albuquerque VN, Mendes PA, de Abreu FAM, Côsso MG. How the use of xenogeneic grafts can impact the relationship with some social groups and blood donor patients. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2023;25(5):787-8.
8. Duraccio D, Mussano F, Faga MG. Biomaterials for dental implants: current and future trends. *Journal of Materials Science*. 2015;50:4779-812.
9. Aloise AC, Pelegrine AA, Zimmermann A, de Mello EOR, Ferreira LM. Repair of critical-size bone defects using bone marrow stem cells or autogenous bone with or without collagen membrane: a histomorphometric study in rabbit calvaria. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2015;30(1):208-15.
10. Froum SJ, Wallace S, Cho SC, Rosenberg E, Froum S, Schoor R, et al. A histomorphometric comparison of Bio-Oss alone versus Bio-Oss and platelet-derived growth factor for sinus augmentation: a postsurgical assessment. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2013;33(3):269-79.

* 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. Pelegrine AA, Sorgi da Costa CE, 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(3):171-84.
12. Pelegrine AA, Aloise AC, Zimmermann A, de Mello EOR, 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(5):567-72.
13. Shang F, Yu Y, Liu S, Ming L, Zhang Y, Zhou Z, et al. Advancing application of mesenchymal stem cell-based bone tissue regeneration. *Bioact Mater*. 2021;6(3):666-83.
14. Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Rossi F, Perale G. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *J Clin Periodontol*. 2019;46 Suppl 21:92-102.
15. Imam MA, Holton J, Ernstbrunner L, Pepke W, Grubhofer F, Narvani A, et al. A systematic review of the clinical applications and complications of bone marrow aspirate concentrate in management of bone defects and nonunions. *Int Orthop*. 2017;41(11):2213-20.
16. Oliveira R, El 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):422-6.
17. Vogel M, Voigt C, Gross UM, Müller-Mai CM. In vivo comparison of bioactive glass particles in rabbits. *Biomaterials*. 2001;22(4):357-62.
18. Polley C, Distler T, Detsch R, Lund H, Springer A, Boccaccini AR, et al. 3D Printing of Piezoelectric Barium Titanate-Hydroxyapatite Scaffolds with Interconnected Porosity for Bone Tissue Engineering. *Materials (Basel)*. 2020;13(7).
19. Muralithran G, Ramesh S. The effects of sintering temperature on the properties of hydroxyapatite. *Ceramics International*. 2000;26(2):221-30.
20. Klein CP, Driessen AA, de Groot K, van den Hooff A. Biodegradation behavior of various calcium phosphate materials in bone tissue. *J Biomed Mater Res*. 1983;17(5):769-84.
21. Gao C, Deng Y, Feng P, Mao Z, Li P, Yang B, et al. Current progress in bioactive ceramic scaffolds for bone repair and regeneration. *Int J Mol Sci*. 2014;15(3):4714-32.
22. Moore WR, Graves SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Surg*. 2001;71(6):354-61.
23. Lowe B, Hardy JG, Walsh LJ. Optimizing Nanohydroxyapatite Nanocomposites for Bone Tissue Engineering. *ACS Omega*. 2020;5(1):1-9.

24. Ma H, Feng C, Chang J, Wu C. 3D-printed bioceramic scaffolds: From bone tissue engineering to tumor therapy. *Acta Biomater.* 2018;79:37-59.
25. Pacheco-Vergara MJ, Ricci JL, Mijares D, Bromage TG, Rabieh S, Coelho PG, et al. 3D printed mesoporous bioactive glass, bioglass 45S5, and β -TCP scaffolds for regenerative medicine: A comparative in vitro study. *Biomed Mater Eng.* 2023;34(5):439-58.
26. Lee DK, Ki MR, Kim EH, Park CJ, Ryu JJ, Jang HS, et al. Biosilicated collagen/ β -tricalcium phosphate composites as a BMP-2-delivering bone-graft substitute for accelerated craniofacial bone regeneration. *Biomater Res.* 2021;25(1):13.
27. Khiri MZA, Matori KA, Zaid MHM, Abdullah CAC, Zainuddin N, Alibe IM, et al. Crystallization behavior of low-cost biphasic hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate ceramic at high sintering temperatures derived from high potential calcium waste sources. *Results in Physics.* 2019;12:638-44.
28. Böhner M, Santoni BLG, Döbelin N. β -tricalcium phosphate for bone substitution: Synthesis and properties. *Acta Biomater.* 2020;113:23-41.
29. Sulaiman SB, Keong TK, Cheng CH, Saim AB, Idrus RB. Tricalcium phosphate/hydroxyapatite (TCP-HA) bone scaffold as potential candidate for the formation of tissue engineered bone. *Indian J Med Res.* 2013;137(6):1093-101.
30. Metsger DS, Driskell TD, Paulsrud JR. Tricalcium phosphate ceramic--a resorbable bone implant: review and current status. *J Am Dent Assoc.* 1982;105(6):1035-8.
31. Shen C, Wang MM, Witek L, Tovar N, Cronstein BN, Torroni A, et al. Transforming the Degradation Rate of β -tricalcium Phosphate Bone Replacement Using 3-Dimensional Printing. *Ann Plast Surg.* 2021;87(6):e153-e62.
32. Lopez CD, Diaz-Siso JR, Witek L, Bekisz JM, Cronstein BN, Torroni A, et al. Three dimensionally printed bioactive ceramic scaffold osseointegration across critical-sized mandibular defects. *J Surg Res.* 2018;223:115-22.
33. Hench LL. The story of Bioglass. *J Mater Sci Mater Med.* 2006;17(11):967-78.
34. Xynos ID, Edgar AJ, Buttery LD, Hench LL, Polak JM. Gene-expression profiling of human osteoblasts following treatment with the ionic products of Bioglass 45S5 dissolution. *J Biomed Mater Res.* 2001;55(2):151-7.
35. Hench LL. Bioactive Ceramics: Theory and Clinical Applications. In: Andersson ÖH, Happonen R-P, Yli-Urpo A, editors. *Bioceramics*. Oxford: Pergamon; 1994. p. 3-14.
36. Hench LL. Bioceramics and the origin of life. *J Biomed Mater Res.* 1989;23(7):685-703.

37. Chouirfa H, Bouloussa H, Migonney V, Falentin-Daudré C. Review of titanium surface modification techniques and coatings for antibacterial applications. *Acta Biomater.* 2019;83:37-54.
38. Jemat A, Ghazali MJ, Razali M, Otsuka Y. Surface Modifications and Their Effects on Titanium Dental Implants. *Biomed Res Int.* 2015;2015:791725.
39. Ku Y, Chung CP, Jang JH. The effect of the surface modification of titanium using a recombinant fragment of fibronectin and vitronectin on cell behavior. *Biomaterials.* 2005;26(25):5153-7.
40. Souza MT, Renno ACM, Peitl O, Zanotto ED, editors. New highly bioactive crystallization-resistant glass for tissue engineering applications 2017.
41. Gabbai-Armelin PR, Souza MT, Kido HW, Tim CR, Bossini PS, Magri AM, et al. Effect of a new bioactive fibrous glassy scaffold on bone repair. *J Mater Sci Mater Med.* 2015;26(5):177.
42. Gabbai-Armelin PR, Souza MT, Kido HW, Tim CR, Bossini PS, Fernandes KR, et al. Characterization and biocompatibility of a fibrous glassy scaffold. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017;11(4):1141-51.
43. Sartoretto SC, Alves AT, Resende RF, Calasans-Maia J, Granjeiro JM, Calasans-Maia MD. Early osseointegration driven by the surface chemistry and wettability of dental implants. *J Appl Oral Sci.* 2015;23(3):279-87.
44. Albrektsson T, Wennerberg A. On osseointegration in relation to implant surfaces. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2019;21 Suppl 1:4-7.
45. Leocádio ACS, Júnior MS, Oliveira G, Pinto G, Faeda RS, Padovan LEM, et al. Evaluation of Implants with Different Macrostructures in Type I Bone-Pre-Clinical Study in Rabbits. *Materials (Basel).* 2020;13(7).
46. Soares PBF, Moura CCG, Chinaglia CR, Zanotto ED, Zanetta-Barbosa D, Stavropoulos A. Effect of titanium surface functionalization with bioactive glass on osseointegration: An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29(11):1120-5.
47. Saiz E, Goldman M, Gomez-Vega JM, Tomsia AP, Marshall GW, Marshall SJ. In vitro behavior of silicate glass coatings on Ti6Al4V. *Biomaterials.* 2002;23(17):3749-56.
48. Lopez-Esteban S, Saiz E, Fujino S, Oku T, Suganuma K, Tomsia AP. Bioactive glass coatings for orthopedic metallic implants. *Journal of The European Ceramic Society.* 2003;23:2921-30.
49. Izquierdo-Barba I, Conde F, Olmo N, Lizarbe MA, García MA, Vallet-Regí M. Vitreous SiO₂-CaO coatings on Ti6Al4V alloys: reactivity in simulated body fluid versus osteoblast cell culture. *Acta Biomater.* 2006;2(4):445-55.
50. el Askary AS, Meffert RM, Griffin T. Why do dental implants fail? Part II. *Implant Dent.* 1999;8(3):265-77.

51. 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 Suppl 4:185-206.
52. 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 tibias. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2016;61:299-307.
53. Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: a systematic literature review. *J Periodontol.* 2009;80(11):1719-30.
54. Elias CN, Meirelles L. Improving osseointegration of dental implants. *Expert Rev Med Devices.* 2010;7(2):241-56.
55. Lang NP, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Bosshardt DD. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(4):349-56.
56. Brånemark PI, Adell R, Albrektsson T, Lekholm U, Lundkvist S, Rockler B. Osseointegrated titanium fixtures in the treatment of edentulousness. *Biomaterials.* 1983;4(1):25-8.
57. Naujokat H, Kunzendorf B, Wiltfang J. Dental implants and diabetes mellitus—a systematic review. *International Journal of Implant Dentistry.* 2016;2(1):5.
58. Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology.* 2003;144(1):346-52.
59. Giglio MJ, Giannunzio G, Olmedo D, Guglielmotti MB. Histomorphometric study of bone healing around laminar implants in experimental diabetes. *Implant Dent.* 2000;9(2):143-9.
60. McCracken M, Lemons JE, Rahemtulla F, Prince CW, Feldman D. Bone response to titanium alloy implants placed in diabetic rats. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000;15(3):345-54.
61. Aghaloo T, Pi-Anfruns J, Moshaverinia A, Sim D, Grogan T, Hadaya D. The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2019;34:s35-s49.
62. Anselme K. Osteoblast adhesion on biomaterials. *Biomaterials.* 2000;21(7):667-81.
63. Coelho PG, Takayama T, Yoo D, Jimbo R, Karunagaran S, Tovar N, et al. Nanometer-scale features on micrometer-scale surface texturing: a bone histological, gene expression, and nanomechanical study. *Bone.* 2014;65:25-32.

64. Oliveira P, Coelho PG, Bergamo ETP, Witek L, Borges CA, Bezerra FB, et al. Histological and Nanomechanical Properties of a New Nanometric Hydroxiapatite Implant Surface. An In Vivo Study in Diabetic Rats. *Materials* (Basel). 2020;13(24).