

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 30/04/2027



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Araçatuba

Bianca Rafaeli Piovezan

***Scaffolds de Quitosana-Sinvastatina no
Preenchimento de Gap's Peri-implantares:
Avaliação do Potencial de Osseointegração “in
vivo”***

Araçatuba – SP
2025

Bianca Rafaeli Piovezan

***Scaffolds de Quitosana-Sinvastatina no
Preenchimento de Gap's Peri-implantares:
Avaliação do Potencial de Osseointegração “in
vivo”***

Tese apresentada Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia de Araçatuba, para obtenção do título de Doutora em Odontologia.
Área de Concentração: Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Milanezi de Almeida

Coorientadora: Profa. Dra. Diana Gabriela Soares dos Passos

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

P662s Piovezan, Bianca Rafaeli.
Scaffolds de Quitosana-Sinvastatina no preenchimento de
gap's peri-implantares : avaliação do potencial de
osseointegração "in vivo"/ Bianca Rafaeli Piovezan. –
Araçatuba, 2025
57 f. : il. ; tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista
(UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba
Orientador: Prof. Juliano Milanezi de Almeida
Coorientadora: Profa. Diana Gabriela Soares dos Passos

1. Quitosana 2. Sinvastatina 3. Implantes dentários I.T.

Black D6
CDD 617.64

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

À Deus

Ofereço esta conquista à Deus, pois nos momentos mais difíceis, o Senhor guiou e iluminou meus passos, sempre me proporcionando forças para os desafios diários e anjos em minha trajetória.

“Deus obrigado por iluminar o meu caminho. Minha vida tem sido marcada por realizações diárias, que às vezes não dou o devido valor, entretanto, sei que a graça de Deus se faz presente em todos os momentos.”

Àos Meus Pais

À minha mãe *Ana Claudia*, ao meu pai *Evandro Sergio*,

Ambos são exemplos de superação, amor e amizade. Se não fosse por todo o suporte, carinho e atenção que me forneceram em todos esses anos, desde a graduação, nada disso seria possível. Essa jornada nos uniu ainda mais.

Vocês são e sempre serão meus maiores exemplos de força .

Independente de qualquer conquista, a maior delas é poder ser sua filha e ter herdado seus princípios.

Minha eterna gratidão. Amo vocês mais que tudo.

Aos Meus Familiares

À *Dra. Camila Frare Ravazzi.*

Eu não tenho palavras para agradecer o seu incentivo a esta profissão e o quanto você acreditou e acredita em mim. Obrigada pela sua influência nesta mulher que me tornei e estou me tornando a cada dia.

Aos meus *Avós e Bisavós.*

Eles foram aqueles que sofreram e que batalharam por uma filosofia de família. Jamais me esquecerei das minhas raízes, daqueles que me pegaram no colo e me ninaram.

*Às minhas avós **Rosângela** e **Iraci** sempre presentes, mesmo distantes, e realizando orações.*

*Ao meu avô de coração, **Juvenal**, desde sempre tenho orgulho de ser sua neta.*

*Aos meus eternos anjos, meu avô **Waldomiro**, meu bisavô **Oziride** e minha bisavô **Ruth**. Ah, que sorte a minha ter convivido com vocês! Suas partidas repentinas me abalaram. Sou eternamente grata aos anos que passamos juntos. Espero que estejam orgulhosos da sua “Bianquinha”.*

Ao meu namorado, *Augusto.*

Tenho muita sorte por tê-lo nestes anos ao meu lado. Obrigada por ser meu companheiro e sempre me proporcionar tranquilidade, até mesmo nos momentos mais difíceis. Te amo!

Aos meus *Tios e Primos.*

Agradeço pelo carinho e palavras de incentivo durante toda essa jornada.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador *Prof. Dr. Juliano Milanezi de Almeida*, mais do que um professor e orientador, o senhor sempre se propôs a ser um amigo. Gostaria de agradecer a oportunidade de ingressar na pós graduação, finalizar o Mestrado, e agora, finalmente, o Doutorado. Obrigada pela paciência em todos momentos difíceis e transições, assim como a disposição de sempre ajudar, não só a mim, mas como a todos seus orientados. Gostaria de agradecer por ouvir meus desabaços e loucuras. Eu sei que o senhor se preocupa com nosso futuro e quer que estejamos bem, independente do lugar onde estivermos. Eu poderia estar agradecendo nesse momento por todos seus ensinamentos e ajuda, mas o senhor já sabe que somos todos gratos. Então eu prefiro agradecer a pessoa Juliano Milanezi de Almeida, que deixa seus momentos de alegria com seus entes queridos para nos ajudar a enfrentar nossas batalhas diárias. Eu tenho muito orgulho de ter sido sua orientada durante a graduação e a pós graduação.

À *Prof. Dra. Diana Gabriela Soares dos Passos e seus orientados*,

Agradeço pelo acolhimento na USP-Bauru, apoio e ensinamentos diários intensos. Sem vocês, a execução deste trabalho não seria possível

Ao *Prof. Dr. Francisley Ávila Souza*,

O senhor sempre teve muito carinho e esteve à disposição dos alunos do Prof. Juliano. Muito obrigado pela convivência e ensinamentos durante essa caminhada.

À *Prof. Dra. Roberta Okamoto*,

Sempre cheia de ternura e afeto, transmite seu imenso conhecimento com grande humildade. Sou grata e feliz pela senhora fazer parte da minha trajetória como aluna da FOA/UNESP desde 2015 e participar ativamente de toda minha formação.

À Prof. Dra. Adriana Campos Passanezi Sant'Anna,

Minha admiração pela senhora é tão grande, que me senti honrada em convidá-la para fazer parte da minha banca examinadora em dois momentos tão importantes em minha vida acadêmica, como a minha defesa da dissertação de Mestrado, e agora minha defesa de Doutorado. Obrigada!

Ao Prof. Dr. Henrique Rinaldi Matheus,

Me faltam palavras para descrever minha admiração e gratidão por você. Sempre transmitindo seus ensinamentos da melhor maneira, nos vendo crescer dentro da graduação, assim como da pós graduação. Obrigada por acompanhar e principalmente direcionar meus passos durante todos esses anos.

Ao Prof. Dr. Edilson Ervolino agradeço por todos ensinamentos, pela paciência e carinho que o senhor tem com alunos. O senhor é um profissional extremamente dedicado com tudo que participa dentro da instituição, demonstrando uma relação de amor pela profissão que passou a ser exemplo para mim. Muito obrigado pela oportunidade, atenção e disponibilidade.

“Feliz é aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina” (Cora Coralina)

Ao meu amigo **David Jonhatan Rodrigues Gusman!** Eu não tenho nem palavras para te agradecer. Você está presente em minha vida desde a iniciação científica e me ensinou tanto; teve tanta paciência; sempre se fez presente e proativo.

Aos queridos amigos **Henrique Rinaldi Matheus e Luiz Guilherme Fiorin**, agradeço por todos os momentos de companheirismo, eu não tenho palavras para descrever o quanto vocês são especiais e se fizeram essenciais nesta trajetória, desde a graduação. Vocês são exemplos maravilhoso de pessoas, profissionais e de Professores Mestres Doutores em Periodontia. Obrigada por acreditarem em mim quando nem eu mesma acreditava que pudesse conseguir.

Aos queridos amigos da pós graduação, **Otávio Pacheco e Halef Turini**, agradeço pelo carinho, longas conversas, agradável convívio, por estarem sempre prontos a ajudar, a dividir as tristezas e angústias, além de multiplicar as alegrias.

À minha querida amiga, **Giovanna Fortunato**, agradeço pelo carinho, companheirismo e longas conversas. Você se tornou muito especial, e torna minha vida mais leve todos os dias.

Aos alunos de iniciação científica que tive o prazer de conviver. Sou muito grata por esse companheirismo e desejo todo sucesso do mundo.

À todos os professores do Mestrado e Doutorado,

Vocês foram importantes e contribuíram muito em todo meu aprendizado e caminhada durante estes anos.

À todos os colegas do Mestrado e do Doutorado,

Agradeço pela oportunidade de conhecer pessoas maravilhosas e pela amizade criada neste período para toda a vida.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, nas pessoas do Diretor Prof. **Alberto Carlos Botazzo Delbem**, e do senhor Vice-Diretor Prof. **Luciano Tavares Angelo Cintra** por proporcionar a realização desta pesquisa e pelos anos de pós-graduação e crescimento profissional.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO) da Faculdade de Odontologia de Araçatuba (FOA/UNESP).

A coordenação do Curso de Pós-Graduação em Odontologia, na pessoa do **Prof. Dr. Wirley Gonçalves Assunção**.

Aos Funcionários e ex-funcionários do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia – obrigado pela ajuda e disposição.

A todos os funcionários e estimados amigos da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, pela atenção e eficiência com que sempre me atenderam.

Aos funcionários da seção de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, pelo excelente trabalho, atenção dispensada, grande disposição em atender e ótimo relacionamento.

Aos funcionários e professores do Departamento de Ciências Básicas, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, por sempre me acolherem tão bem.

Aos professores da Pós Graduação da Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba – UNESP, pelos ensinamentos durante todo o decorrer do curso.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** - Código de Financiamento 001, pelo auxílio.

Aos pacientes, que nos depositando confiança, deram-nos a oportunidade de aprender.

Finalmente, agradeço à **Deus**, ser superior, por ter me concedido essa oportunidade e ter colocado todos esses anjos em meu caminho.

OBRIGADA!

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é se não uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

PIOVEZAN, B. R. **Scaffolds de quitosana-sinvastatina no preenchimento de gap's peri-implantares: avaliação do potencial de osseointegração “in vivo”**. 2025. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2025.

O propósito do presente estudo foi avaliar e comparar o coágulo (CO), e a eficácia dos biomateriais Bio-Oss (BIO), scaffolds de Quitosana associado à sinvastatina (Ch-Ca-Sv) ou não (Ch-Ca) no reparo peri-implantar em implantes de titânio instalados em tíbias de ratos após a confecção de gap's. Quarenta ratos machos (Wistar), foram divididos em quatro grupos (n=10). No dia 0 os animais receberam um implante (4 x 2 mm – SLA) na metáfise proximal das tíbias direita e esquerda. Foram acrescentados biomateriais na lacuna peri-implantar no momento da cirurgia e estes animais foram mantidos por 45 dias. **Grupo CO (n=10):** também chamado de grupo controle, em que os animais pertencentes receberam os implantes em ambas tíbias e o espaço peri-implantar foi preenchido somente com o próprio coágulo. **Grupo BIO (n=10):** Os animais receberam os implantes em ambas tíbias e o espaço peri-implantar foi preenchido com Bio-Oss. **Grupo CH-Ca (n=10):** Os animais receberam os implantes em ambas tíbias e o espaço peri-implantar foi preenchido com scaffolds de quitosana. **Grupo Ch-Ca-Sv (n=10):** Os animais receberam os implantes em ambas tíbias e o espaço peri-implantar foi preenchido com scaffolds de Ch-Ca-Sv. As eutanásias ocorreram aos 45 dias pós-operatórios. As peças coletadas foram processadas com desmineralização para as análises histológica (HE), histométrica com desmineralização (PTON) e sem desmineralização do contato direto osso/implante (BIC); e imunohistoquímica para detecção de OCN, TRAP, BMP/2 e PCNa. Após análise de normalidade e homocedasticidade pelo teste Shapiro-Wilk seguido por Kruskal Wallis, sendo não paramétricos, os dados foram submetidos ao pós-teste de Dunn ($p \geq 0,05$). Os grupos Ch-Ca e Ch-Ca-Sv apresentaram um maior nível de maturação óssea, quando comparados a CO e BIO em HE e PTON. Nos padrões de marcação imunohistoquímica, quando comparado aos grupos CO e BIO, os grupos Ch-Ca e Ch-Ca-Sv apresentaram maior número de células OCN e BMP/2 positivas; além de menor marcação para células TRAP-positivas. Dentro das limitações do presente estudo, pode-se concluir que os scaffolds de Ch-Ca e Ch-Ca-Sv apresentaram influências positivas na maturação e neoformação óssea peri-implantar *in vivo*, com comportamento semelhante ao Bio-Oss.

Palavras-chave: quitosana; sinvastatina; implantes.

ABSTRACT

PIOVEZAN, B. R. **Chitosan-simvastatin scaffolds for filling peri-implant gaps: evaluation of the potential for osseointegration “in vivo”**. 2025. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2025.

The purpose of this study was to evaluate and compare the clot (CO) and the efficacy of the biomaterials Bio-Oss (BIO), chitosan scaffolds associated with simvastatin (Ch-Ca-Sv) or not (Ch-Ca) in the peri-implant repair of titanium implants installed in rat tibias after the creation of gaps. Forty male rats (Wistar) were divided into four groups (n = 10). On day 0, the animals received an implant (4 x 2 mm - SLA) in the proximal metaphysis of the right and left tibias. Biomaterials were added to the peri-implant gap at the time of surgery and these animals were maintained for 45 days. CO group (n = 10): also called the control group, in which the animals received the implants in both tibias and the peri-implant space was filled only with the clot itself. BIO Group (n=10): The animals received implants in both tibias and the peri-implant space was filled with Bio-Oss. CH-Ca Group (n=10): The animals received implants in both tibias and the peri-implant space was filled with chitosan scaffolds. Ch-Ca-Sv Group (n=10): The animals received implants in both tibias and the peri-implant space was filled with Ch-Ca-Sv scaffolds. Euthanasia occurred on 45 days postoperatively. The collected pieces were processed with demineralization for histological (HE), histometric analysis with demineralization (PTON) and without demineralization of direct bone/implant contact (BIC); and immunohistochemistry for detection of OCN, TRAP, BMP/2 and PCNa. After analysis of normality and homoscedasticity by the Shapiro-Wilk test followed by Kruscall Wallis, being nonparametric, the data were submitted to Dunn's post-test ($p \geq 0.05$). The Ch-Ca and Ch-Ca-Sv groups presented a higher level of bone maturation, when compared to CO and BIO in HE and PTON. In the immunohistochemical staining patterns, when compared to the CO and BIO groups, the Ch-Ca and Ch-Ca-Sv groups presented a higher number of OCN and BMP/2-positive cells; in addition to lower staining for TRAP-positive cells. Within the limitations of the present study, it can be concluded that the Ch-Ca and Ch-Ca-Sv scaffolds presented positive influences on peri-implant bone maturation and neoformation in vivo, with behavior similar to Bio-Oss.

Keywords: chitosan; simvastatin; implants.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos grupos experimentais e períodos de eutanásia	25
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Linha do tempo: administração de medicamentos e períodos de eutanásia	25
Figura 2 - Porcentagem de contato osso/implante nos tecidos peri-implantares (BIC)	31
Figura 3 - Porcentagem de tecido ósseo neoformado e características histológicas dos tecidos peri-implantares	33
Figura 4 - Padrão de Imunomarcção (OCN) nos tecidos peri-implantares	35
Figura 5 - Padrão de Imunomarcção (TRAP) nos tecidos peri-implantares	36
Figura 6 - Padrão de Imunomarcção (BMP/2) nos tecidos peri-implantares	37
Figura 7 - Padrão de Imunomarcção (PCNa) nos tecidos peri-implantares	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

[Ca(OH) ₂]	Hidróxido de cálcio
ALP	Atividade da fosfatase alcalina
ANOVA	Análise de Variância
ARRIVE	Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments
BIO	Bio-Oss
BMP-2	Proteína Morfogenética 2
Ca ²⁺	Cálcio
CEUA	Comitê de ética no Uso de Animais
CH	Quitosana
CH-CA	Quitosana-Cálcio
CH-CA-SV	Quitosana-Cálcio associada à sinvastatina
CO	Coágulo
DAB	Tetracloridrato de Diaminobenzina
HE	Hematoxilina & Eosina
HMG-CoA	Coenzima A 3-hidroxi-3- metilglutaril- redutase
HRP	Peroxidase Raiz Forte
MEC	Matrizes extracelulares
PBS	Solução salina com fosfato
PCNa	Antígeno nuclear de proliferação celular
PTON	Porcentagem de Tecido ósseo Neoformado
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVO	21
2.1 OBJETIVOS GERAIS	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3 MATERIAIS E MÉTODOS	23
3.1 ANIMAIS	23
3.2 CÁLCULO AMOSTRAL	23
3.3 GRUPOS EXPERIMENTAIS E TRATAMENTOS	24
3.4 PERÍODOS EXPERIMENTAIS	24
3.4.1 Linha do Tempo	25
3.5 PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS	25
3.5.1 Protocolo de Formulação dos Scaffolds	25
3.5.2 Sedação e Anestesia	26
3.5.3 Protocolo da Instalação dos Implantes e Criação de Gap's Peri-implantares	25
3.5.4 3.5.4 Protocolo de Preenchimento dos Gap's Peri-implantares	27
3.5.5 Protocolo de Eutanásia	27
3.6 PROCESSAMENTOS LABORATORIAIS	28
3.6.1 Processamento Histométrico Mineralizado	28
3.6.2 Processamento Histométrico Desmineralizado	28
3.6.3 Processamento Imunohistoquímico	29
3.7 ANÁLISE DOS RESULTADOS	29
3.7.1 Análise Histométrica de Contato Direto Osso/Implante (BIC)	29
3.7.2 Análise Histométrica da Área de Tecido Ósseo Neoformado (PTON)	30
3.7.3 Análise Histológica (HE)	30
3.7.4 Análise Imunohistoquímica	30
3.7.5 Análise Estatística dos Dados Obtidos	30
4 RESULTADOS	31
4.1 Análise do Contato Direto Osso/Implante (BIC)	31
4.2 Análise da Porcentagem de Tecido Ósseo Neoformado (PTON)	32
4.3 Análise Histológica	32
4.4 Análise Imunohistoquímica	34
4.4.1 Análise Imunohistoquímica dos Tecidos Peri-implantares (OCN)	34

4.4.2	Análise Imunohistoquímica dos Tecidos Peri-implantares (TRAP)	36
4.4.3	Análise Imunohistoquímica dos Tecidos Peri-implantares (BMP/2)	37
4.4.4	Análise Imunohistoquímica dos Tecidos Peri-implantares (PCNa)	38
5	DISCUSSÃO	40
6	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS	45
	ANEXOS	53

1 INTRODUÇÃO

Embora o reparo alveolar após a extração dentária possa ser proporcionado pelo coágulo, este reparo é incompleto, em virtude da reabsorção fisiológica. Estudos clínicos, histológicos e radiológicos mostraram que dimensões verticais e horizontais são reduzidas de 11-22% e 29-63%, respectivamente, devido à reabsorção alveolar após seis meses de exodontia. Tal atrofia é mais intensa, durante o primeiro trimestre, totalizando aproximadamente 0,8mm¹⁻⁹.

A maior dificuldade após extrações dentárias é a preservação das cristas marginais ósseas, visto que essas são reduzidas em 50% no processo de cicatrização e remodelação. É sedimentado que a preservação de níveis ósseos e cristas podem ser mantidos com o uso da técnica de instalação de implantes dentais imediatos^{5,10-15}. Quando comparamos os implantes dentários aos outros tipos de reabilitações por meio de próteses removíveis parciais e/totais; os implantes de titânio apresentam maior taxa de sucesso, com aproximadamente 89% a 69% em acompanhamentos de 10 anos, em seus diferentes sistemas de uso, podendo ser overdentures, protocolos, unitários, de carga imediata ou convencionais¹⁶⁻¹⁸.

O êxito em implantes dentários está diretamente relacionado à extensão da área de contato osso-implante. Essa condição é chamada de “osseointegração”, definida como um direto, estrutural e funcional contato entre a superfície do implante e o tecido ósseo, analisado por meio de microscopia de luz¹⁹. Uma das causas de insucesso em procedimentos de implantes dentários imediatos é a presença de diáfises ou gap's entre a superfície do implante e a superfície óssea remanescente, a qual pode influenciar de maneira negativa no processo de reparo final^{20,21}. Pesquisas em modelos animais vem destacando alternativas para que haja redução nas taxas de insucesso no travamento primário do implante e posteriormente na osseointegração. Como opções terapêuticas, enxertos autógenos, heterógenos, xenógenos, fatores de crescimento e biomateriais têm se mostrado eficazes nessas situações para corrigir defeitos ósseos e assim, dar estabilidade aos implantes imediatos²²⁻²⁹. Há trabalhos experimentais e pesquisas clínicas que evidenciam, positivamente, o uso de biomateriais em alvéolos, resultando em menores perdas teciduais nos sentidos ápico-coronários e vestibulo-linguais dos processos alveolares, minimizando assim recessões gengivais. Outro quesito que deve ser levado em consideração é a harmonia da estética vermelha e branca, quando comparamos a sítios alveolares onde não foi realizada nenhum tipo de técnica regenerativa³⁰⁻³⁶. Tais técnicas de regeneração tecidual podem ou não associadas à implantes dentários

imediatos³⁷. Todavia, a instalação do implante imediatamente após a extração é uma alternativa confiável para reduzir o tempo de tratamento da restauração protética, no entanto, a interface implante/enxerto ósseo é uma situação complexa de reparo que envolve revascularização, incorporação do enxerto e integração do implante^{38,39}.

Atualmente, biomateriais desenvolvidos para reabilitação oral e regeneração tecidual, como, membranas e substitutos ósseos, são confeccionados com extremo detalhamento de propriedades visando as melhores respostas biológicas na interação com os tecidos orais³⁹. Dentre a vasta gama de biomateriais disponíveis, o enxerto autógeno mostrou limitações no cenário de preservação alveolar, devido à sua alta taxa de remodelação²⁷. Dessa forma, os biomateriais de outras origens têm sido preferencialmente indicados para redução e preenchimento dessas diáfises após extrações ou fenestrações ósseas, corroborando com o estudo realizado por Caneva et al.²⁸ no qual seus resultados indicaram, histomorfometricamente, um maior grau de formação óssea vestibular no grupo associado ao biomaterial com perda de 0,7mm, quando comparado ao grupo controle, com 1,2mm.

O Bio-Oss é um tipo de biomaterial heterógeno, bem sedimentado na literatura, apresentando excelentes propriedades osteocondutoras e seu uso é indicado para reconstrução de defeitos ósseos peri-implantares²⁶. As pesquisas concluíram sucesso do uso de substitutos ósseos, associados ou não à membranas na reconstrução óssea peri-implantar, aumentando a porcentagem de contato osso/implante, quando comparado aos grupos controles de coágulo em estudos prévios com gap's em torno de 3mm³⁶⁻³⁸.

Na contemporaneidade, a engenharia de tecidos, baseada em cultura celular *in vitro* utilizando polímeros reabsorvíveis como suporte, tem evoluído de grande maneira, que possibilita regenerar estruturas perdidas ou danificadas por meio de intervenções menos invasivas^{40,41}. Neste contexto, os scaffolds biodegradáveis proporcionam estabilidade estrutural e biomecânica, até que o próprio tecido possa assumir sua função regenerativa, além da sua composição por células osteoindutoras e osteocondutoras previamente cultivadas. A biofabricação aditiva torna possível projetar as características arquitetônicas da área para orientar especificamente a formação e regeneração dos tecidos. Suas propriedades nano, micro e macroarquitetônicas podem ser adaptadas para garantir vascularização, oxigenação, fornecimento de nutrientes, troca de resíduos e, eventualmente, mineralização óssea em sua periferia e centro⁴³. Sua tecnologia consiste em um arcabouço osteocondutor biomecanicamente estável, que é coberto com fatores de crescimento osteoindutivos e/ou células osteogênicas podem ser adicionadas para associar todas as propriedades de um

material de substituição óssea ideal, em um único produto. São estruturas tridimensionais que fornecem modelos de matrizes extracelulares (MEC) com propriedades de biodegradação, ou seja, há a degradação molecular e também a dispersão celular concomitante ao estímulo regenerativo tecidual, sem que haja eliminação sistêmica e formações de subprodutos prejudiciais⁴⁴⁻⁴⁶. Muitos fatores determinam a taxa de degradação dos scaffolds e da resposta inflamatória gerada, como o local acomodação, sua composição química, cristalinidade, morfologia, tamanho, porosidade, carga de superfície, pH e a presença de jateamento na superfície do implante⁴⁷. No cenário clínico, tem se utilizado hidróxido de cálcio $[Ca(OH)_2]$ em pasta, pó ou cimento como indutor de remineralização para regeneração de tecido semelhante. Entretanto, a liberação contínua de Ca^{2+} de alta alcalinidade, provoca morte celular adjacente por reação inflamatória. Quando minimizada a intensidade da resposta e estabelecida a concentração de Ca^{2+} , ocorre a regeneração, mediada pelas células residentes^{48,49}.

A quitosana (Ch) é uma substância extraída da quitina, um dos biopolímeros mais abundantes na natureza e vem ganhando destaque em pesquisas nos últimos anos, pela sua capacidade reparadora tecidual e versatilidade⁴⁸⁻⁵³. É um material biocompatível, atóxico e biodegradável com afinidade por biomoléculas aniônicas⁵¹. Experimentos realizados apontam que a Ch tem capacidade de favorecer neoformação óssea por estimular a liberação de citocinas do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), favorecendo a angiogênese e osteogênese⁵⁴⁻⁵⁶. A sinvastatina (SV), da classe das estatinas, é uma droga amplamente utilizada para o tratamento de dislipidemias sistêmicas, e, nas últimas décadas, estudos indicaram que ela também pode, por meio dos seus efeitos pleiotrópicos, estimular a formação óssea por atuar diretamente na expressão da proteína morfognética-2 (BMP-2)⁵⁷⁻⁵⁹; bem como reduzir a incidência de fraturas pelo aumento da diferenciação dos osteoblastos, além de inibir alguns metabólitos intermediários da via do mevalonato, o qual interfere no processo de isoprenilação de proteínas e leva, diretamente, à inibição da atividade de osteoclastos e da apoptose de osteoblastos⁶⁰⁻⁶¹.

Uma das estratégias viáveis para otimizar e acelerar a neoformação tecidual é incorporar uma substância bioativa na composição do scaffold. A associação local de SV é um método usado com sucesso para aumentar e ancorar a regeneração óssea, criando scaffolds capazes de liberar dosagens bioativas dessa droga no local da aplicação^{52,62-67}. A Ch é considerada um sistema carreador adequado para drogas pouco solúveis, como a SV, o que aumenta sua solubilidade e, assim, sua biodisponibilidade para diversas aplicações

clínicas^{47,48}. Em experimentos anteriores, a incorporação de 1 μ M SV em scaffolds de Ch-Ca obtiveram resultados superiores do que dosagens mais baixas, aumentando a atividade da fosfatase alcalina (ALP) e deposição de matriz mineralizada^{68,69}.

Em seres humanos, além da presença fisiológica dos gap's criados pós exodontias entre osso e implantes imediatos, outro fator que pode influenciar no sucesso do tratamento é o fenótipo periodontal. Pacientes com fenótipo periodontal delgado apresentam menor espessura gengival, menor faixa de mucosa queratinizada e maior suscetibilidade à fraturas na tábua óssea vestibular no momento das exodontias, impactando diretamente no sucesso da implantodontia.

Portanto, diante da necessidade de oferecer menor número de intervenções cirúrgicas, menor custo e maior qualidade nos tratamentos reabilitadores pela implantodontia aos pacientes e da ausência de informações na literatura atual em relação ao preenchimento de defeitos peri-implantares com scaffolds compostos por Ch-Ca e Ch-Ca-Sv *in vivo*, o objetivo deste trabalho é avaliar a remodelação óssea peri-implantar nestas condições.

6 CONCLUSÃO

Diante das limitações do presente estudo, podemos concluir que os scaffolds aprimorados e inovadores de Ch-Ca e Ch-Ca-Sv apresentaram influências positivas, com comportamento semelhante ao Bio-Oss, considerado padrão ouro na literatura para preenchimento de gap's peri-implantares; evidenciado pelo maior PTON, e maior número de células OCN e BMP/2-positivas em comparação ao grupo CO, com maior número de células TRAP-positivas, mostrando-se eficaz para o aumento da maturação óssea peri-implantar nessas condições experimentais.

REFERÊNCIAS

1. Brkovic B., Prasad H., Rohrer H., Konandreas G., Agrogiannis G., Antunovic D. & Sándor G. Beta-tricalcium phosphate/type I collagen cones with or without a barrier membrane in human extraction socket healing: clinical, histologic, histomorphometric, and immunohistochemical evaluation. *Clin Oral Investig.* 2012 Apr;16(2):581-90. doi: 10.1007/s00784-011-0531-1.
2. Tan W., Wong T., Wong M. & Lang N. "A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans," *Clinical Oral Implants Research*, vol. 23, no. 5, pp. 1–21, 2012.
3. Schropp L., Wenzel A., Kostopoulos L. & Karring T. "Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study," *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, vol. 23, no. 4, pp. 313–323, 2003.
4. Shi B., Zhou Y., Wang Y. & Cheng X. "Alveolar ridge preservation prior to implant placement with surgical-grade calcium sulfate and platelet-rich plasma: a pilot study in a canine model," *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, vol. 22, no. 4, pp. 656–665, 2007.
5. Schulte W. & Heimke G. "The Tübingen immediate implant," *Die Quintessenz*, vol. 27, no. 6, pp. 17–23, 1976.
6. Loesche, W., (1993). Cárie Dental - Uma infecção tratável. Rio de Janeiro: Cultura Médica
7. Travassos D., Neves R., Silva R., Ribeiro E., Tvares S. & Paiva M. (2009). Perfil das exodontias realizadas na Clínica de Cirurgia I do Curso de Odontologia da Universidade Federal da Paraíba. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilofac.*, Camaragibe v.9, n. 1, p. 115-122.
8. Tallgren A. The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years. 1972. *J Prosthet Dent.* 2003 May;89(5):427-35. doi: 10.1016/s0022-3913(03)00158-6..
9. Lekovic V., Kenney E., Weinlaender M., Han T., Klokkevold P., Nedic M. & Orsini M., A bone regenerative approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction. Report of 10 cases. *J Periodontol.* 1997 Jun;68(6):563-70. doi: 10.1902/jop.1997.68.6.563.
10. Schulte W., Kleineikenscheidt H., Lindner K. & Schareyka R. The Tübingen immediate implant in clinical studies *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift.* (1978);33(5):348-359.
11. Bassir S., El Kholy K., Chen C., Lee K. & Intini G. Outcome of early dental implant placement versus other dental implant placement protocols: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2019 May;90(5):493-506.
12. Al-Johany S., Al Amri M., Alsaed S. & Alalola B. Dental Implant Length and Diameter: A Proposed Classification Scheme. *J Prosthodont.* 2017 Apr;26(3):252-260.

13. Cattoni, F., Tetè, G., Uccioli, R., Manazza, F., Gastaldi, G., & Perani, D. (2020). An fMRI study on self-perception of patients after aesthetic implant-prosthetic rehabilitation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 588. doi: 10.3390/ijerph17020588
14. Bellia, E., Audenino, G., Ceruti, P., & Bassi, F. (2020). Clinical assessment of short implants retaining removable partial dentures: 4-year follow-up. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 35, 207–213. doi: 10.11607/jomi.7239
15. Hosseini, M., Worsaae, N. & Gotfredsen, K. (2019). Tissue changes at implant sites in the anterior maxilla with and without connective tissue grafting: a five-year prospective study. *Clinical Oral Implants Research*. 31, 18–28. doi: 10.1111/clr.13540
16. Hasanoglu E., Hocaoglu, T. & Erbasar, R. (2019). Risk factors associated with short dental implant success: along-term retrospective evaluation of patients followed up for up to 9 years. *Brazilian Oral Research*, *Brazilian Oral Research*, 33, e030. doi: 10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0030
17. Rismanchian, M., Bajoghli, F., Mostajeran, Z., Fazel, A., & Eshkevari, P. (2009). Effect of implants on maximum bite force in edentulous patients. *The Journal of Oral Implantology*, 35, 196–200. doi: 10.1563/1548-1336-35.4.196
18. Howe M., Keys W. & Richards D. (2019). Long-term (10-year) dental implant survival: A systematic review and sensitivity meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 84, 9–21. doi: 10.1016/j.jdent.2019.03.008
19. Albrektsson T., Brånemark, H., Hansson H. & Lindström J. (1981). Osseointegrated Titanium Implants: *Requirements for Ensuring a Long-Lasting, Direct Bone-to-Implant Anchorage in Man*, *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 52:2, 155-170, DOI: [10.3109/17453678108991776](https://doi.org/10.3109/17453678108991776)
20. Botticelli D., Berglundh T., Buser D. & Lindhe J. (2003) “The jumping distance revisited: an experimental study in the dog,” *Clinical Oral Implants Research*, vol. 14, no. 1, pp. 35–42.
21. Botticelli D., Renzi A., Lindhe J. & Berglundh T. (2008) “Implants in fresh extraction sockets: a prospective 5-year follow-up clinical study ‘*Clinical Oral Implants Research*’ vol. 19, no. 12, pp. 1226–1232.
22. Schenk R. & Willenegger H. (1977). “Histology of primary bone healing: modifications and limits of recovery of gaps in relation to extent of the defect,” *Unfallheilkunde*, vol. 80, no. 5, pp. 155–160.
23. Carlsson T., Albrektsson B. & Albrektsson T (1988)., “Implant fixation improved by close fit. Cylindrical implantbone interface studied in rabbits,” *Acta Orthopaedica Scandinavica*, vol. 59, no. 3, pp. 272–275.
24. Akimoto K., Becker W., Persson R., Baker DA., Rohrer MD. & O’Neal RB. (1999). “Evaluation of titanium implants placed into simulated extraction sockets: a study in dogs,” *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, vol. 14, no. 3, pp. 351–360.
25. Hürzeler M., Quiñones C., Kirsch A., Gloker C., Schüpbach P., Strub J. & Caffesse R. Maxillary sinus augmentation using different grafting materials and dental implants in monkeys. Part I. Evaluation of anorganic bovine-derived bone matrix. *Clin Oral Implants Res*. 1997 Dec;8(6):476-86. doi: 10.1034/j.1600-0501.1997.080606.x.

26. Hammerle C., Chiantella G., Karring T. & Lang N. (1998). "The effect of a deproteinized bovine bone mineral on bone regeneration around titanium dental implants," *Clinical Oral Implants Research*, vol. 9, no. 3, pp. 151–162, 1998.
27. Hockers T., Abensur D., Valentini P., Legrand R., & Hammerle CHF. (1999). "The combined use of bioresorbable membranes and xenografts or autografts in the treatment of bone defects around implants: a study in beagle dogs," *Clinical Oral Implants Research*, vol. 10, no. 6, pp. 487–498.
28. Caneva M., Botticelli D., Stellini E., Souza S., Salata L. & Lang N., (2011). "Magnesium-enriched hydroxyapatite at immediate implants: a histomorphometric study in dogs," *Clinical Oral Implants Research*, vol. 22, no. 5, pp. 512–517.
29. Caneva M., Botticelli D., Pantani F., Baffone G., Rangel Jr. I., & Lang N. (2012). "Deproteinized bovine bone mineral in marginal defects at implants installed immediately into extraction sockets: an experimental study in dogs," *Clinical Oral Implants Research*, vol. 23, no. 1, pp. 106–112.
30. Barone A., Ricci M., Calvo-Guirado J. & Covani U. (2011) "Bone remodelling after regenerative procedures around implants placed in fresh extraction sockets: an experimental study in Beagle dogs," *Clinical Oral Implants Research*, vol. 22, no. 10, pp.1131–1137.
31. Trejo P., Weltman R. & Caffesse R. (2000). "Treatment of intraosseous defects with bioabsorbable barriers alone or in combination with decalcified freeze-dried bone allograft: a randomized clinical trial," *Journal of Periodontology*, vol. 71, no.12, pp. 1852–1861.
32. Santos P., Gulinelli J., Telles C., Betoni Júnior W., Okamoto R., Chiacchio Buchignani, V. & Queiroz T. (2013). Substitutos ósseos para defeitos periimplantares de implantes pós-extração. *Revista Internacional de Biomateriais* , 2013 .
33. Artzi Z., Weinreb M., Givol N., Rohrer M., Nemcovsky C., Prasad H. & Tal H. Biomaterial resorption rate and healing site morphology of inorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate in the canine: a 24-month longitudinal histologic study and morphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004 May-Jun;19(3):357-68.
34. Trisi P., Rao W., Rebaudi A. & Fiore P. Histologic effect of pure-phase beta-tricalcium phosphate on bone regeneration in human artificial jawbone defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2003 Feb;23(1):69-77.
35. Han J., Shin S., Herr Y., Kwon Y. & Chung J. (2011). "The effects of bone grafting material and a collagen membrane in the ridge splitting technique: an experimental study in dogs," *Clinical Oral Implants Research*, vol. 22, no. 12, pp. 1391–1398.
36. Guerra I., Morais Branco F., Vasconcelos M., Afonso, A. Figueiral H. & Zita R. (2011). "Evaluation of implant osseointegration with different regeneration techniques in the treatment of bone defects around implants: an experimental study in a rabbit model," *Clinical Oral Implants Research*, vol. 22, no. 3, pp. 314–322.
37. Orgeas G., Clementini M., De Risi V. & de Sanctis M. (2013). Técnicas cirúrgicas para preservação do alvéolo: uma revisão sistemática. *Jornal internacional de implantes orais e maxilofaciais* , 28 (4).

38. Antunes A., Oliveira Neto P., de Santis E., Caneva M., Botticelli D., & Salata L. (2013). "Comparisons between Bio-Oss and Straumann Bone Ceramic in immediate and staged implant placement in dogs mandible bone defects," *Clinical Oral Implants Research*, vol. 24, pp. 135–142.
39. Holzapfel B., Reichert J., Schantz J., Gbureck U., Rackwitz L., Noth U., Jakob F., Rudert M., Groll J. & Hutmacher D. (2013). How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view. *Adv Drug Deliv Rev* 65(4):581–603.
40. Holzapfel B., Wagner F., Martine L., Reppenhagen S., Rudert M., Schuetz M., Denham J., Schantz J. & Hutmacher D. (2016) Tissue engineering and regenerative medicine in musculoskeletal oncology. *Cancer Metastasis Rev* 35(3):475–487.
41. Langer R. & Vacanti J (1993) Tissue engineering. *Science* 260(5110):920–926.
42. Witten C., McFarland R. & Simek S. (2015). Concise review: the U.S. food and drug administration and regenerative medicine. *Stem Cells Transl Med* 4(12):1495–1499.
43. GlobalData M. (2014) Bone grafts and substitutes– Global Analysis and Market Forecasts.
44. Lei B., Guo B., Rambhia K. & Ma P. Hybrid polymer biomaterials for bone tissue regeneration. *Front Med*. 2019 Apr;13(2):189-201. doi: 10.1007/s11684-018-0664-6. Epub 2018 Oct 30.
45. Hutmacher D. (2000) Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials* 21(24):2529–2543.
46. Woodruff M., Lange C., Reichert J., Berner A., Chen F., Fratzl P., Schantz J & Hutmacher D. (2012). Bone tissue engineering: from bench to bedside. *Mater Today (Kidlington)* 15(10):430–435.
47. Nosrat L., Kolahdouzan A., Khatibi A., Verma P., Jamshidi D., Nevins A. & Torabinejad M. (2019). Clinical, Radiographic, and Histologic Outcome of Regenerative Endodontic Treatment in Human Teeth Using a Novel Collagen-hydroxyapatite Scaffold, *Journal of Endodontics*, Volume 45, Issue 2, Pages 136-143.
48. Bottino M., Pankajakshan D. & Nör J. Advanced Scaffolds for Dental Pulp and Periodontal Regeneration. *Dent Clin North Am*. 2017 Oct;61(4):689-711. doi: 10.1016/j.cden.2017.06.009.
49. Murray P. Constructs and scaffolds employed to regenerate dental tissue. *Dent Clin North Am*. 2012 Jul;56(3):577-88. doi: 10.1016/j.cden.2012.05.008.
50. Zimmermann L., de Moraes M., da Rosa R., de Melo E., Paula F., Schenkel E., Steindel M. & Bernardes L. Synthesis and SAR of new isoxazole-triazole bis-heterocyclic compounds as analogues of natural lignans with antiparasitic activity. *Bioorg Med Chem*. 2018 Sep 15;26(17):4850-4862. doi: 10.1016/j.bmc.2018.08.025. Epub 2018 Aug 19. PMID: 30173929.
51. Olsson, D., Pippi, N., Tognoli, G. & Raiser A. (2008). Comportamento biológico de matriz scaffold acrescida de células progenitoras na reparação óssea. *Ciência Rural*, 38, 2403-2412.
52. Domard A. & Rinaudo M. Preparation and characterization of fully deacetylated chitosan. *Int J Biol Macromol*;5: 49–52, 1993.

53. Kubota N. & Eguchi Y. Facile preparation of water-soluble N-acetylated chitosan and molecular weight dependence of its watersolubility. *Polym J*;29:123–7, 1997.
54. Aiba S. Studies on chitosan: Evidence for the presence of random and block copolymer structures in partially N-acetylated chitosans. *Int J Biol Macromol*;13:40–4, 1991.
55. Azevedo, A., Sá, M., Fook, M., Nóbrega Neto, P., Sousa, O. & Azevedo, S. (2013). Hidroxiapatita e quitosana isoladas e associadas à medula óssea no reparo do tecido ósseo em coelhos. Estudo histológico e morfométrico. *Ciência Rural*, 43, 1265-1270.
56. Muzzarelli R., Mattioli-Belmonte M., Tietz C., Biagini R., Ferioli G., Brunelli M., Fini M., Giardino R., Ilari P. & Biagini G. Stimulatory effect on bone formation exerted by a modified chitosan. *Biomaterials*. 1994 Oct;15(13):1075-81. doi: 10.1016/0142-9612(94)90093-0.
57. de Melo C., Cassiano F., Bronze-Uhle É., Stuari V., Bordini E., Gallinari M., de Souza Costa C. & Soares D. Mineral-induced bubbling effect and biomineralization as strategies to create highly porous and bioactive scaffolds for dentin tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2022 Aug;110(8):1757-1770. doi: 10.1002/jbm.b.35032. Epub 2022 Feb 9.
58. Silva, R. (2014). Avaliação tomográfica da regeneração óssea em coelhos, através do uso de quitosana, hidroxiapatita e gelatina.
59. Ueno H., Nakamura F., Murakami M., Okumura M., Kadosawa T. & Fujinaga T. Evaluation effects of chitosan for the extracellular matrix production by fibroblasts and the growth factors production by macrophages. *Biomaterials*. 2001 Aug;22(15):2125-30. doi: 10.1016/S0142-9612(00)00401-4.
60. Wang X., Ma J., Wang Y. & He B. Bone repair in radii and tibias of rabbits with phosphorylated chitosan reinforced calcium phosphate cements. *Biomaterials*. 2002 Nov;23(21):4167-76. doi: 10.1016/S0142-9612(02)00153-9.
61. Gorzelanny C., Pöppelmann B., Pappelbaum K., Moerschbacher B. & Schneider S. Human macrophage activation triggered by chitotriosidase-mediated chitin and chitosan degradation. *Biomaterials*. 2010 Nov;31(33):8556-63. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.100. Epub 2010 Aug 24.
62. Mundy G., Garrett R., Harris S., Chan J., Chen D., Rossini G., Boyce B., Zhao M. & Gutierrez G. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*. 1999 Dec 3;286(5446):1946-9. doi: 10.1126/science.286.5446.1946.
63. Park, J. The use of simvastatin in bone regeneration. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, v.14, p.485-8, 2009
64. Thylin M., McConnell J., Schmid M., Reckling R; Ojha J. & Bhattacharyya I. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone. *J Periodontol*, v.73, p.1141-8, 2002.
65. Edwards C., & Spector T.(2002). Estatinas como moduladores da formação óssea. *Arthritis Research & Therapy* , 4 , 1-3.
66. Okamoto M., Matsumoto S., Sugiyama A., Kanie K., Watanabe M., Huang H., Ali M., Ito Y., Miura J. & Hirose Y. (2020). Performance of a biodegradable composite with hydroxyapatite as a scaffold in pulp tissue repair. *Polymers* 12(4):937

67. Hu D., Ren Q., Li Z. & Zhang L. (2020). Chitosan-based biomimetically mineralized composite materials in human hard tissue repair. *Molecules* (Basel, Switzerland). 25(20):4785.
68. Tang G., Tan Z., Zeng W., Wang X., Shi C., Liu Y., He H., Chen R. & Ye X. (2020). Recent advances of chitosan-based injectable hydrogels for bone and dental tissue regeneration. *Front Bioeng Biotechnol.* 8:587658.
69. Cassiano F., Soares D., Bordini E., Anovazzi G., Hebling J. & Costa C. Simvastatin-Enriched Macro-Porous Chitosan-Calcium-Aluminate Scaffold for Mineralized Tissue Regeneration. *Braz Dent J.* 2020 Sep 4;31(4):385-391. doi: 10.1590/0103-6440202003252.
70. Leite M., Soares D., Basso F., Hebling J. & Costa C. Biostimulatory effects of simvastatin on MDPC-23 odontoblast-like cells. *Braz Oral Res.* 2017 Dec 18;31:e104. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0104.
71. Bordini D., Cassiano F., Bronze-Uhle E., Pacheco L., Zabeo G., Hebling J., Lisboa-Filho P., Bottino M. & de Souza Costa CA. (2020). Characterization of novel calcium hydroxide-mediated highly porous chitosan-calcium scaffolds for potential application in dentin tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 108(6):2546–2559.
72. Zhou J., Gao X., Huang S., Ma L., Cui Y., Wang H., Qiu J., Wang L., Dong Q., Chen Z., Wang X. & Zhang D. Simvastatin Improves the Jaw Bone Microstructural Defect Induced by High Cholesterol Diet in Rats by Regulating Autophagic Flux. *Biomed Res Int.* 2018 Jun 27;2018:4147932. doi: 10.1155/2018/4147932.
73. Zhang T., Gillies M., Wang Y., Shen W., Bahrami B., Zeng S., Zhu M., Yao W., Zhou F., Murray M., Wang K. & Zhu L. Simvastatin protects photoreceptors from oxidative stress induced by all-trans-retinal, through the up-regulation of interphotoreceptor retinoid binding protein. *Br J Pharmacol.* 2019 Jun;176(12):2063-2078. doi: 10.1111/bph.14650. Epub 2019 May 11.
74. Chen Y., Li L., Zhang J., Tang D., Wei J. & Zhuang Z.. Simvastatin, but not pravastatin, inhibits the proliferation of esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma cells: a cell-molecular study. *Lipids Health Dis.* 2018 Dec 22;17(1):290. doi: 10.1186/s12944-018-0946-7. PMID: 30579354; PMCID: PMC6303879.
75. Kilkenney C., Browne W., Cuthill I., Emerson M. & Altman D.. NC3Rs Reporting Guidelines Working Group. Animal research: reporting in vivo experiments: the ARRIVE guidelines. *Br J Pharmacol.* 2010 Aug;160(7):1577-9. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00872.x.
76. Gusman D., Mello-Neto J., Alves B., Matheus H., Ervolino E., Theodoro L. & de Almeida JM. Periodontal disease severity in subjects with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018 May-Jun;76:147-159. doi: 10.1016/j.archger.2018.02.016. Epub 2018 Feb 27.
77. Sisti, K., Piattelli A. Guastaldi A. Queiroz T. & de Rossi R. Nondecalfified Histologic Study of Bone Response to Titanium Implants Topographically Modified by Laser With and Without Hydroxyapatite Coating. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* . 2013, Vol. 33 Issue 5, p689-696. 8p. 3 Color Photographs, 1 Black and White Photograph, 3 Charts, 1 Graph.
78. Souza FA, Queiroz TP, Guastaldi AC, Garcia-Júnior IR, Magro-Filho O, Nishioka RS, Sisti KE, Sonoda CK. 2013. *J Biomed Mater Res Parte B* 2013;101B:76–84.
79. **Sisti KE; Andrés MC; Johnston D; Almeida-Filho E; Guastaldi AC; Oreffo ROC. Skeletal stem cell and bone implant interactions are enhanced by LASER titanium modification. Biochemical and Biophysical Research Communications Volume 473, Issue 3, 6 May 2016, Pages 719-725.**
80. Gomes-Ferreira P., Lisboa-Filho P., da Silva A., Bim-Júnior O., de Souza Batista F, Ervolino-Silva A., Garcia-Junior I. & Okamoto R. Sonochemical time standardization for bioactive materials used in periimplantar defects filling. *Ultrason Sonochem.* 2019 Sep;56:437-446. doi: 10.1016/j.ultsonch.2019.04.032. Epub 2019 Apr 22.
81. Leite M., Soares D., Anovazzi G., Mendes Soares I., Hebling J. & de Souza Costa CA. Development of fibronectin-loaded nanofiber scaffolds for guided pulp tissue regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2021 Sep;109(9):1244-1258. doi: 10.1002/jbm.b.34785.

82. Soares D., Bordini E., Cassiano F., Bronze-Uhle E., Pacheco L., Zabeo G., Hebling J., Lisboa-Filho P., Bottino M. & de Souza Costa C. Characterization of novel calcium hydroxide-mediated highly porous chitosan-calcium scaffolds for potential application in dentin tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2020 Aug;108(6):2546-2559. doi: 10.1002/jbm.b.34586. Epub 2020 Feb 15.
83. Fiorin L., Matheus H., Ervolino E., Canciani E., Pellegrini G., Dellavia C., Maiorana C. & de Almeida J. (2022) Tamoxifen improves homeostasis in the peri-implant bone remodeling of osseointegrated titanium implants. *Journal of Periodontal Research* Impact factor:4.419
84. Matheus H., Ervolino E., Gusman D., Forin L., Piovezan B. & de Almeida J. The influence of antineoplastic agents on the peri-implant bone around osseointegrated titanium implants: an in vivo histomorphometric and immunohistochemical study. *Clin Oral Investig*. 2022 Mar;26(3):2681-2692. doi: 10.1007/s00784-021-04239-2. Epub 2021 Oct 23.
85. Costa, G., Araujo S., Xavier Júnior F., Morais G., de Silveira J., Viana D. & Evangelista J. (2019). Picrosirius red e tricrômico de masson como ferramentas para detecção de fibras colágenas em pele de cães com dermatopatologias endócrinas. *Ciência Animal Brasileira / Brazilian Animal Science*, 20(1), 1–10. Recuperado de <https://revistas.ufg.br/vet/article/view/55398>
86. Cury P., Sendyk W. & Sallum A. Etiología del fracaso de los implantes osteointegrados. *Revista Brasileira de Odontologia*. 2003, 60 (3) 192-195.
87. Papaspyridakos P., Chen C., Singh M., Weber H. & Gallucci G. Success criteria in implant dentistry: a systematic review. *J Dent Res*. 2012 Mar;91(3):242-8. doi: 10.1177/0022034511431252.
88. Taha M., Souza H., Carvalho C., Fagundes D., Simões M., Novo N. & Caricati-Neto A. Cytoprotective effects of ascorbic acid on the ischemia-reperfusion injury of rat liver. *Transplant Proc*. 2004 Mar;36(2):296-300. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.01.096.
89. Mirkhalaf M., Dao A., Schindeler A., Little D., Dunstan C. & Zreiqat H. Personalized Baghdadite scaffolds: stereolithography, mechanics and in vivo testing. *Acta Biomater*. 2021 Sep 15;132:217-226. doi: 10.1016/j.actbio.2021.03.012. Epub 2021 Mar 9.
90. Shanbhag S., Pandis N., Mustafa K., Nyengaard J. & Stavropoulos A. Bone tissue engineering in oral peri-implant defects in preclinical in vivo research: A systematic review and meta-analysis. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018 Jan;12(1):e336-e349. doi: 10.1002/term.2412. Epub 2017 May 31.
91. Charbonnier B., Manassero M., Bourguignon M., Decambren A., El-Hafci H., Morin C., Leon D., Bensidoum M., Corsia S., Petite H., Marchat D. & Potier E. Custom-made macroporous bioceramic implants based on triply-periodic minimal surfaces for bone defects in load-bearing sites. *Acta Biomater*. 2020 Jun;109:254-266. doi: 10.1016/j.actbio.2020.03.016. Epub 2020 Mar 17.
92. Soares D., Bordini E., Bronze-Uhle E., Cassiano F., Silva I., Gallinari M., Matheus H., Almeida J., Cintra L., Hebling J., & de Souza Costa C. Chitosan-Calcium-Simvastatin Scaffold as an Inductive Cell-Free Platform. *J Dent Res*. 2021 Sep;100(10):1118-1126. doi: 10.1177/00220345211024207. Epub 2021 Jul 27.
93. Gallinari M., Bordini E., Stuardi V., Cassiano F., Melo C., Almeida J., Cintra L., De Souza Costa C. & Soares D. Assessment of the regenerative potential of macro-porous chitosan-calcium simvastatin scaffolds on bone cells. *Braz Oral Res*. 2023 Feb 13;37:e018. doi: 10.1590/1807-3107bor-2023.vol37.0018.
94. Balbino C., Madeira L. & Curi R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão (2005).
95. Walsh W., Pelletier M, Wang T., Lovric V., Morberg P. & Mobbs R. Does implantation site influence bone ingrowth into 3D-printed porous implants? *Spine J*. 2019 Nov;19(11):1885-1898. doi: 10.1016/j.spinee.2019.06.020. Epub 2019 Jun 28.
96. Basson A., Mann J., Findler M. & Chodick G. Correlates of Early Dental Implant Failure: A Retrospective Study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2023 Oct 17;38(5):897-906. doi: 10.11607/jomi.10199.
97. Sailer I., Karasan D., Todorovic A., Ligoutsikou M. & Pjetursson B. Prosthetic failures in dental implant therapy. *Periodontol 2000*. 2022 Feb;88(1):130-144. doi: 10.1111/prd.12416.
98. Craveiro .E, Craveiro A. & Queiroz D. Quitosana: a fibra do futuro. Fortaleza(CE): Padetec; 1999.

99. Azevedo V., Chaves S., Bezerra D., Lia Fook M., & Costa A. . Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais. Unidade Acadêmica de Engenharia de Materiais – Universidade Federal de Campina Grande, (2007).
100. Araújo MG , Sukekava F , Wennström JL , Lindhe J . Modelagem tecidual após colocação de implantes em alvéolos de extração fresca . *Clin Oral Implants Res* . 2006 ; **17** (6): 615 - 624 . doi: **10.1111/j.1600-0501.2006.01317.x**
101. Wilson TG , Schenk R , Buser D , Cochran D . Implantes colocados em locais de extração imediata: um relatório de análises histológicas e histométricas de biópsias humanas . *Int J Oral Maxillofac Implants* . 1998 ; **13** (3): 333 - 341 .
102. Araújo MG , Wennström JL , Lindhe J . Modelagem das paredes ósseas vestibulares e linguais de sítios de extração fresca após instalação de implantes . *Clin Oral Implants Res* . 2006 ; **17** (6): 606 - 614 . doi: **10.1111/j.1600-0501.2006.01315.x**