

HIRAM CAMPANHÃ

**Influência da microgeometria
no tecido ósseo periimplantar
em implantes instalados em
tíbia de ratos**

**Araçatuba – SP
2015**

HIRAM CAMPANHÃ

Influência da microgeometria no tecido ósseo periimplantar em implantes instalados em tíbia de ratos

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Faculdade de
Odontologia de Araçatuba, da
Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, como parte dos
requisitos para a obtenção do título
de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Milanezi
de Almeida

**Araçatuba – SP
2015**

DEDICATÓRIA

Ao meu pai Roberto, que sempre me apoiou, esteve do meu lado e fez de tudo para que eu fizesse uma boa faculdade, te amo pai.

À minha mãe Sueli, que me deu todo o carinho e amor durante esse tempo, te amo mãe.

Aos meus irmãos Vinicius, Natalia e Nara e meus sobrinhos Matheus, Isadora, Lara, Maria Eduarda, Luan, Olivia e Davi que sempre fizeram de tudo por mim, me apoiaram nos momentos essenciais e sempre estiveram comigo, amo vocês.

À minha avó, Adelaide, por todo amor, carinho e preocupação que tem por mim, amo você Vó.

À toda minha família, tios, tias, primos, primas, padrinho e madrinha, por sempre estarem do meu lado e sempre, de uma maneira ou outra, estarem preocupados com o que acontece em minha vida, amo vocês.

Aos meus amigos, irmãos de coração, que conheci aos longos desses 5 anos de faculdade e reforçaram o significado da palavra AMIZADE, Paulo, Vinicius, Gino, Sinval, Hideki, Vitor, Luis. Vou levar vocês comigo o resto da minha vida irmãos, amo vocês

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço ao professor Juliano, por permitir que eu participasse desse projeto, aprendi muito com isso.

À Paulinha, minha salvadora, que me guiou nesse trabalho, me orientou, ajudou e me salvou na maioria das vezes.

À toda a turma da Periodontia da FOA, professores e pós graduandos pela receptividade e atenção que me deram, um abraço à todos!

À todos os meus amigos da graduação, vocês fizeram parte da melhor época da minha vida, sou eternamente grato a vocês e, com certeza, vou levar lembranças de vocês para sempre!

“Não conheço nenhuma fórmula infalível para obter o sucesso, mas conheço
uma forma infalível de fracassar: tentar agradar a todos”

John F. Kennedy

CAMPANHÃ, H. **Influência da microgeometria no tecido ósseo periimplantar em implantes instalados em tíbia de ratos.** 2015. 33 Páginas Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2015.

RESUMO

As modificações na macro e microgeometria dos implantes dentários têm por objetivo aumentar a superfície de contato osso-implante e favorecer a osseointegração principalmente em osso menos denso. Assim, o presente estudo tem por objetivo avaliar a influência da microgeometria na osseointegração de implantes instalados em tíbias de ratos. Quarenta ratos foram utilizados. Os animais foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos experimentais (n=20): Grupo mμ - implantes (4,0 mm x 2,2 mm) com superfície confeccionada em escala micrométrica; Grupo nm - implantes com superfície confeccionada em escala nanométrica. As eutanásias ocorreram aos 30 e 60 dias pós-operatórios. A avaliação constou de análises histológicas onde foram avaliadas presença e grau de inflamação; natureza do infiltrado inflamatório; presença e extensão de necrose tecidual; estado da vasculatura; padrão de celularidade dos tecidos ósseo, conjuntivo, adiposo e hematopoético e; padrão de estruturação da matriz extracelular dos tecidos ósseo, conjuntivo, adiposo e hematopoético. Dentro dos limites do presente estudo pode-se concluir que implantes de superfície em escala nanométrica não acelera o processo de reparo ósseo periimplantar, ou mesmo pode atrasar o processo de osseointegração.

Palavras-chave: Implantes Dentários. Osseointegração, Topografia

CAMPANHÃ, H. **Influence of micro geometry in peri-implant bone of the implants installed in the tibia of rats.** 2015. 33 Pages Work. Course Completion (Bachelor) - Dental School of Araçatuba, Univ. Estadual Paulista, Araçatuba, 2014.

ABSTRACT

Changes in the macro and micro-geometry of dental implants are designed to increase the bone-implant contact and promote osseointegration especially in bone with lower density. The present study aims to evaluate the influence of micro-geometry on osseointegration of implants installed in the tibia of rats. Forty rats were used. The animals were randomly distributed into two experimental groups (n = 20): mµ Group - Implants (4.0 mm x 2.2 mm) with micrometric-scale surface; Nµ group nanometric-scale surface. The euthanasia was performed at either 30 or 60 days postoperative. The evaluation consisted of histological analyzes which were evaluated presence and degree of inflammation; nature of the inflammatory infiltrate; presence and extent of tissue necrosis; condition of the vasculature; pattern of cellularity of bone, conjunctive, adipose and hematopoietic and standard structure of the extracellular matrix of bone, conjunctive, adipose and hematopoietic. Within the limits of this study it can be concluded that surface implants nanometric scale surface does not accelerate the peri-implant bone repair process, or even can delay the osseointegration process.

Keywords: Dental Implants. Osseointegration. Topography

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	(A) Incisão pelo lado medial da tíbia após tricotomia e antissepsia; (B) exposição do tecido ósseo com descolador de periósteo; (C) exposição do leito cirúrgico; (D) preparo do alvéolo com fresa acoplada a motor cirúrgico; (E) alvéolo cirúrgico preparado na metáfise proximal da tíbia, (F) implante do tipo conemorse de superfície em escala micrométrica ou nanométrica, (G) instalação do implante com chave digital acoplada ao hexágono do implante, (H) implante posicionado no nível da cortical óssea superior, (I) implante posicionado bicorticalmente na tíbia	31
Figura 2 -	Fotomicrografia ilustrando o alvéolo do implante nos grupos μm (A e C) e nm (B e D) aos 30 dias pós operatórios (A e B) e 60 dias pós-operatórios (C e D). H&E; Abreviações: To, tecido ósseo (aumento original = 50x e barra de escala = 50 μm)	32

LISTA DE ABREVIATURAS

CEUA	=	Comissão de Ética em Uso Animal
DP	=	Desvio padrão
G	=	Grama
H	=	Hora
H&E	=	Hematoxilina e eosina
M	=	Média
mg/kg	=	Miligramas por quilogramas
mg/ml	=	Miligramas por mililitros
Min	=	Minuto
ml	=	Mililitros
S	=	Segundos (unidade de medida de tempo)
Mm	=	Milímetro

LISTA DE SÍMBOLOS

<	=	Menor
≤	=	Menor ou Igual
=	=	Igual
+	=	Mais
±	=	Mais ou menos
®	=	Marca registrada
B	=	Beta
X	=	Vezez
N	=	Tamanho da amostra
n°	=	Número
%	=	Por Cento
°C	=	Graus Celcius
μm	=	Microméetro
Nm	=	Nanoméetro

LISTA DE ANEXOS

Anexo A -	Comissão de Ética em uso animal (CEUA)	21
-----------	--	----

SUMÁRIO

1. Introdução	13
2. Objetivo	16
3. Materiais e métodos	17
4. Resultados	20
5. Discussão	21
6. Conclusão	26
Referências	28

INTRODUÇÃO

O conceito de osseointegração, definida como a união anatômica e funcional direta entre o osso vivo remodelado e a superfície do implante, capaz de receber cargas funcionais, foi introduzido pela primeira vez por Branemark na década de 1960 e modificou a odontologia trazendo novos parâmetros para a reposição dos elementos dentais perdidos (BERGLUNDH et al., 2003). A osseointegração deu a implantodontia o status de uma das modalidades de reabilitação mais bem-sucedidas no campo da medicina, muitas vezes, com taxas de sucesso superior a 95% ao longo de vários anos (LEVINE et al., 2002; CHUANG; CAI, 2006; ZUPNIK et al., 2001; COELHO et al., 2011). Mesmo com sucesso a longo-prazo comprovado, os avanços tecnológicos não param e os estudos sobre a microgeometria dos implantes estão avançando cada vez mais, em busca de uma maior osseointegração.

As características físico-químicas das superfícies dos implantes dentais tais como rugosidade, topografia, química, cargas elétricas afetam as reações biológicas que ocorrem na interface osso-implante (KIM et al., 2008). Especificamente em relação à topografia de superfície, estudos in vitro mostraram que a adição de rugosidade ao implante aumenta a adesão, proliferação e diferenciação osteoblástica, aumenta a produção de matriz extracelular (WALL et al., 2009; Rosa e Beloti.,2003b), além de modular atividades das células adjacentes, tais como a produção de citocina, fator de crescimento e RNA mensageiro, todos influenciando positivamente a osseointegração. (SCHWARTZ et. al.,1997; KIESWETTER et. al.,1996). A literatura relata que a topografia de superfície confeccionada em escala micrométrica por meio de jateamento e condicionamento ácido foi responsável por rápida formação

óssea periimplantar e osseointegração. Todas estas observações indicam que as superfícies dos implantes podem ser modificadas para aumentar a formação óssea, sugerindo que o titânio não é apenas "bio-inerte" ou "biocompatível" (MENDONÇA et. al. 2008). Ele influencia as atividades celulares e respostas do tecido ósseo e conduz à maior osteogênese (MENDONÇA et. al. 2008; XIAO et. al., 2011).

A nanotecnologia é um ramo relativamente novo que tem encontrando grande possibilidade de aplicação na ciência médica e odontológica (THAKRAL et al. 2014). O uso de superfícies de implantes com topografia em escala nanométrica tem se tornando parte da implantodontia moderna (THAKRAL et al. 2014). Alguns estudos se baseiam na hipótese de que a nanotopografia pode modular e/ou controlar o crescimento, proliferação e função biológica dos osteoblastos (HSU-AN PAN et. al., 2012), além de afetar o comportamento de uma vasta gama de tipos de células, incluindo células epiteliais, fibroblastos e osteoblastos (HSU-AN PAN et. al., 2012). Uma característica interessante de superfícies em escala nanométrica é a seletividade para a adesão celular (HSU-AN PAN et. al., 2012). A nanoestruturação da superfície melhora significativamente a adesão de osteoblastos. A adesão das células osteoblásticas é um pré-requisito essencial para a síntese de proteínas da matriz extracelular e formação de depósitos minerais, necessários para a formação óssea sobre a superfície do implante (WEBSTER et. al. 2001; WEBSTER et. al. 2000)

Devido aos avanços e inovações no ramo da nanotecnologia, as indústrias objetivam aumentar cada vez mais a fabricação de implantes com superfícies em escala nanométrica (THAKRAL et al. 2014). Contudo não há

resultados conclusivos a respeito da comparação dos implantes de superfície em escala micrométrica e nanométrica na cicatrização óssea periimplantar e osseointegração. Algumas evidências na literatura sugerem que pode haver maior contato do tecido ósseo com a superfície do implante em escala micrométrica (SEOK et. al., 2009). Tais indícios demonstram a importância da realização de estudos destinados à comparação desses dois tipos de superfícies de implantes para a melhor compreensão dos seus efeitos na osseointegração.

OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo avaliar a influência da microgeometria nas características do tecido ósseo periimplantar e na osseointegração de implantes instalados em tíbias de ratos.

MATERIAIS E MÉTODOS

O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética em Uso de Animais da Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP – Campus de Araçatuba, dentro das normas vigentes adotadas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) (protocolo nº 01641-2012).

Animais

Foram utilizados 40 ratos machos adultos (*Rattus norvegicus*, *albinus*, Wistar), pesando aproximadamente 250 a 300 g provenientes do biotério central da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, os quais foram mantidos em ambiente com temperatura estável ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$), com água e ração *ad libitum*.

Protocolos Experimentais

Instalação dos implantes e grupos experimentais

Para instalação dos implantes de titânio, os animais foram anestesiados pela associação de 0,04ml/100g de cloridrato de quetamina (Vetaset, Fort Dodge Iowa, USA) e 0,02ml/100g de cloridrato de xilazina (Coopazine, Coopers São Paulo, Brasil) e posicionados em mesa operatória apropriada para acesso ao leito cirúrgico. Foi realizada a tricotomia da parte interna da coxa direita e a antisepsia com iodopovidona a 10 %. Uma incisão de aproximadamente 20 mm foi realizada com auxílio de uma lâmina de bisturi nº 15C (Figura 1A) e o tecido ósseo foi exposto com auxílio de um deslocador de periósteo (Figura 1B). Um alvéolo cirúrgico bicortical foi preparado na metáfise proximal da tíbia, usando uma fresa (Conexão Sistemas de Prótese, Arujá, São Paulo, Brasil -

2,0 mm de diâmetro) (Figura 1D;1E) montada em motor cirúrgico (Ômega, Dentscler Indústria de aparelhos Odontológicos Ltda, Ribeirão Preto, Brasil) com torque de 45 N e velocidade de 920 rpm sob contínua irrigação de solução salina. No momento da instalação dos implantes (4,0 mm x 2,2 mm)(Figura 1F), os animais foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos experimentais (n=20): Grupo μ - superfície confeccionada em escala micrométrica; Grupo nm - superfície confeccionada em escala nanométrica. Todos os implantes foram instalados com auxílio de chave digital (1,2 mm) acoplada ao hexágono do implante (Figura 1G) até que o mesmo ficasse posicionado bicorticalmente no alvéolo cirúrgico e com a plataforma superior na altura do nível ósseo(Figura 1H;1I). Em seguida, o tecido muscular foi suturado com fio 4.0 de poliglactina 910 (Johnson & Johnson do Brasil Ind. Com. Prod. Para Saúde Ltda, São Bernardo do Campo, Brasil), e o epitélio com fio de seda 4.0 (Johnson & Johnson do Brasil Ind. Com. Prod. Para Saúde Ltda, São Bernardo do Campo, Brasil). Por fim, os animais receberam injeção intramuscular de penicilina e estreptomicina (Pentabiótico Pequeno Porte, Fort Dodge Saúde Animal Ltda, Campinas, Brasil).

Períodos experimentais

Dez animais de cada grupo foram eutanasiados por meio de superdosagem anestésica 150mg/kg (thiopental - Cristália, Itapira, São Paulo, Brasil) aos 30 e 60 dias após a instalação dos implantes. As tíbias foram coletadas, dissecadas para a exposição dos implantes e fixadas em formol tamponado a 4% por um período de 48 horas.

Processamento Histológico

Os espécimes foram submetidos à lavagem em água, e imersos em solução desmineralizadora (constituída de PBS acrescida de 10% de ácido etilenodiamino tetra-acético - EDTA, durante 30 dias). Após a desmineralização, as amostras foram lavadas em água, desidratadas, diafanizadas, impregnadas e incluídas em parafina e seccionadas em micrótomo com 4 µm de espessura. A microtomia foi executada seguindo o plano transversal das tíbias e o plano longitudinal dos sítios cirúrgicos dos implantes. Foram coletados cortes seriados da porção central dos sítios cirúrgicos dos implantes. As secções histológicas foram submetidas à coloração pela hematoxilina-eosina.

Análise histológica de resultados

As secções histológicas foram analisadas sob iluminação de campo claro em microscópio óptico (Axiolab, Carl Zeiss) por um histologista certificado que desconhecia os grupos experimentais que estavam sendo analisados.

Na análise histológica foi efetuada avaliação dos seguintes parâmetros: presença e grau de inflamação; natureza do infiltrado inflamatório; presença e extensão de necrose tecidual; estado da vasculatura; padrão de celularidade dos tecidos ósseo, conjuntivo, adiposo e hematopoético e; padrão de estruturação da matriz extracelular dos tecidos ósseo, conjuntivo, adiposo e hematopoético.

RESULTADOS

Aos 30 dias pós-operatórios o alvéolo cirúrgico dos implantes se mostrou parcialmente delimitado por uma camada de tecido ósseo imaturo extremamente delgada em ambos os grupos (μm e nm). Na maioria dos espécimes a reparo ósseo periimplantar mostrou-se mais avançada nos implantes com superfície micrométrica (grupo μm). Em ambos os grupos não se constatou a presença de infiltrado inflamatório associado ao sítio cirúrgico, apenas algumas células inflamatórias esparsamente dispostas no tecido conjuntivo adjacente. Nestes grupos a medula óssea se mostrou bem estruturada e composta por quantidades equivalentes de tecido hematopoético e tecido adiposo unilocular.

Aos 60 dias pós-operatórios os alvéolos cirúrgicos dos implantes tinham os seus limites delimitados ainda por uma camada de tecido ósseo de fina espessura, que se mostrou bastante descontinuada no grupo nm e bem mais contínua no grupo μm . Osteoclastos passaram a ser mais frequentes neste período experimental, tanto em μm quanto em nm , o que denota a atividade de remodelação óssea. Células inflamatórias foram extremamente raras nos dois grupos. O padrão de estruturação da medula óssea se apresentou semelhante aquele observado aos 30 dias pós-operatórios.

4. Discussão

Este estudo avaliou, com base nas características histológicas do tecido ósseo periimplantar, a influência da microgeometria de implantes de titânio no reparo ósseo e osseointegração em tíbias de ratos. Para isso, foram utilizados implantes de superfície rugosa em escala micrométrica e nanométrica. O implante de superfície rugosa em escala micrométrica, confeccionado por meio de jateamento e ataque ácido, foi utilizado como controle. Este tipo de superfície é geralmente o modelo padrão utilizado, juntamente com o implante usinado (HE et al 2009;GOTO et al 2004; HSU et. al. 2007). Foi relatado que um implante com superfície rugosa obtida por procedimento de ataque ácido aumenta o contato osso-implante em 33% em comparação com os implantes de superfície usinada (CORDIOLI et. al. 2000), uma vez que a rugosidade de superfície estimula a adesão celular resultando em maior reparo ósseo na região periimplantar (MALUF et al. 2007; COOPER et. al. 2000). A rugosidade de superfície aumenta a adesão da rede de fibrina, por onde migram os osteoblastos sobre as superfícies dos implantes (NOVAES AB. JR et. al. 2010; FAEDA R. S. 2010). A interação entre o coágulo, contendo hemácias, plaquetas e fatores de crescimento, com a superfície rugosa do implante tem importante papel no estágio de osteocondução (FAEDA 2010). Durante a osseointegração, essa rede de fibrina se contrai enquanto ocorre a migração dos osteoblastos (FAEDA R. S. 2010). A propriedade da superfície do implante em manter a adesão da fibrina é crítica para determinar se as células em migração alcançarão a superfície do implante (FAEDA 2010). A rugosidade de superfície também eleva a expressão de mediadores, tais como PGE_2 e $TGF-\beta_1$, relacionados com a cicatrização e formação óssea (BUENO et. al. 2011).

Em contrapartida, a topografia de superfícies em escala nanométrica tem despertado grande interesse da comunidade científica e rapidamente se tornando parte da implantodontia moderna (THAKRAL et al. 2014). As modificações da topografia de superfície pela nanotecnologia prometem melhorar drasticamente as respostas celulares e teciduais para beneficiar a osseointegração (THAKRAL et al. 2014). Os mecanismos moleculares relacionados ao período inicial do processo de osseointegração de implantes com superfícies de escala nanométrica e micrométrica foi investigado por Meng et al. (2003). Os autores relataram que as superfícies nanométricas aceleraram o reparo ósseo pelo recrutamento de genes envolvidos no desenvolvimento esquelético, ossificação e diferenciação de osteoblastos, e concluíram que a nanosuperfície poderia fornecer base para uma forma de se conseguir osso mais rapidamente e em maior quantidade.

Apesar desses achados, no presente estudo o processo de reparo ósseo periimplantar mostrou-se mais avançado nos animais tratados com implantes de superfície em escala micrométrica, embora os alvéolos cirúrgicos tenham se mostrado envoltos por tecido ósseo imaturo tanto nos grupos de superfície micrométrica como nanométrica. Também não se constatou a presença de infiltrado inflamatório associado ao sítio cirúrgico em ambos os grupos estudados, e apenas algumas células inflamatórias esparsamente dispostas no tecido conjuntivo adjacente foram observadas. Os nossos resultados estão de acordo com o estudo de Seok et. al. (2009) em que, ao comparar implantes de superfícies nano e microestruturadas através da mensuração do torque de remoção do implante e descrição das características histológicas em fêmures de cachorro, verificaram maiores valores do torque de remoção no grupo de

implantes microestruturados. Na avaliação biomecânica pelo teste de torque reverso a força de remoção aumentada pode ser geralmente interpretada como uma melhora na cicatrização óssea ao redor dos implantes e o “aprimoramento” da osseointegração. Assim, os autores sugeriram que a superfície microestruturada tem melhores condições para satisfazer a osseointegração em comparação com a superfície nanoestruturada (AHN et al. 2014). Contudo, no que diz respeito às características histológicas ao redor dos implantes, os autores não observaram diferenças no reparo do tecido ósseo entre os animais de implantes micro e nanoestruturados.

Wennerberg et al (1996) relataram que a utilização de um implante com superfície rugosa conduz à forte fixação no osso. A comparação foi feita entre implantes de titânio jateados com partículas de 25- e 75-microns instalados em tíbia e fêmur de coelho, e mostrou maior torque de remoção e contato osso implante nos jateados com partículas de 75 microns. Os autores relataram que implantes com superfície excessivamente lisa não são adequadas para a adesão celular. Por outro lado, implantes com superfície excessivamente áspera provoca dispersão iônica, impedindo a resposta do tecido ósseo. Assim, a rugosidade excessiva pode limitar a capacidade de cicatrização óssea e reduzir o contato osso implante. No presente estudo não é possível avaliar os tipos de eventos celulares e moleculares ocorridos na interface osso implante, contudo tais indícios podem nos fornecer base para um breve entendimento dos nossos resultados obtidos.

Mais recentemente, outro estudo que comparou o reparo ósseo de discos de titânio com superfícies nanoestruturadas em diferentes escalas e microestruturadas convencionais, por jateamento e ataque ácido, instalados em

osso cortical de tíbia de coelhos, demonstrou que apenas um tipo de implante nanoestruturado (300nm) teve reparo ósseo superior, enquanto todos os outros não apresentaram diferenças no reparo ósseo em relação ao implante convencional (LJUPCHO PRODANOV et. al. 2013). Adicionalmente, há relatos na literatura de que superfícies nano-estruturadas confeccionadas de diferentes maneiras não se comportaram de maneira igual. Por exemplo: (1) superfícies com alumina aumentaram o torque de remoção e a expressão gênica relacionada à diferenciação de osteoblastos; (2) superfícies com zircônia aumentaram o contato osso-implante, mas não modificou a expressão gênica e o torque de remoção; (3) superfícies com óxido de titânio apresentaram valores menores de torque de remoção, contato osso-implante e expressão gênica quando comparados a superfícies com Alumina ou Zircônia.(MENDONÇA et. al. 2010) Esses dados indicam um papel importante da maneira como as superfícies são criadas e do tipo de material utilizado para recobrir o implante, e não somente o tamanho da ranhura pode ser importante. No presente estudo foi utilizado implantes com rugosidade de superfície em escala nanométrica confeccionada pela subtração de titânio na superfície do implante. Os métodos para obtenção de superfícies nanoestruturadas variam amplamente na literatura e dificultam a comparação entre os resultados.

Assim, ao passo que alterações no desenho do implante e de suas superfícies são sugeridas para aumentar o sucesso da osseointegração, principalmente em tecido ósseo de má qualidade o que, hipoteticamente, proporcionaria melhor fixação e maior área de superfície de carga, com redução do stress (AHN et al. 2014), novos estudos precisam ser conduzidos para a melhor compreensão do assunto e determinação da superfície de

melhor desempenho na osseointegração. Além disso, estudos também são necessários para avaliar os efeitos em longo prazo destas superfícies de implantes para verificar o seu real desempenho e benefício na cicatrização óssea periimplantar e osseointegração.

5. Conclusão

Dentro dos limites do presente estudo pode-se concluir que implantes de superfície em escala nanométrica não acelera o processo de reparo ósseo periimplantar, ou mesmo atrasa o processo de ósseointegração.

Agradecimentos

A **DSP** Biomedical® pelo fornecimento dos implantes.

REFERÊNCIAS

- AHN, S. et al. "Histologic Evaluation and Removal Torque Analysis of Nano- and Microtreated Titanium Implants in the Dogs." ***The Journal of Advanced Prosthodontics*** 1.2 (2009): 75–84. *PMC*. Web. 10 Sept. 2015.
- BERGLUNDH, T. et. al. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. ***Clin Oral Implants Res.***, v.14, n3, p.251-262. Jun. 2003.
- COOPER, L F. A Role of surface topography in creating and maintaining bone at titanium endosseous implants. ***JPD***. 2000;84(5):522–534.
- CORDIOLI, G. et. al. Removal torque and histomorphometric investigation of 4 different titanium surfaces: an experimental study in the rabbit tibia. ***Int J Oral Maxillofac Implants***.2000;15:668–674
- EISENBARTH, E. et al. Interactions between cells and titanium surfaces. ***Biomol Eng***, v.19, n.2-6, p.243-249.
- FAEDA, R. S. Osseointegração de implantes de titânio com modificação da superfície por ablação a laser e recobrimento por hidroxiapatita biomimétrica. Estudo biomecânico e histomorfométrico em tíbia de coelhos./Rafael Silveira Faeda- Araraquara[s.n.], 2010.
- GOTO, T. et. al. The Initial Attachment and Subsequent Behavior of Osteoblastic Cells and Oral Epithelial Cells on Titanium. ***Bio-Medical Materials and Engineering***. v.14, n.4, p.537- 545, 2004.
- HE, F. M. et. al. Early bone response to sandblasted, dual acid-etched and H₂O₂/HCl treated titanium implants: an experimental study in the rabbit. ***Int. J. Oral Maxillofac. Surg***. v. 38, n.6, p.677-681, jun. 2009.

HSU, SH., et. al. Characterization and biocompatibility of a titanium dental implant with a laser irradiated and dual-acid etched surface. **Biomed Mater Eng.** 2007 Jan;17(1):53-68.

KIESWETTER, K. et al. Surface roughness modulates the local production of growth factors and cytokines by osteoblast-like MG-63 cells. **J Biomed Mater Res.**, v.32, n.1, p.55-63, set. 1996.

KIM, T.I. et. al. Biomimetic approach to dental implants. **Curr Pharm Des.**, v.14, n.22, p.2201-2211, Aug. 2008.

LEVINE, R. A. et. al. Multicenter retrospective analysis of the solid-screw ITI implant for posterior single-tooth replacements. **Int J Oral Maxillofac Implants.**, v.17, n.4, p.550-556, Jul-Ago. 2002.

MALUF, P. S. Z. et. al. Vantagens do Tratamento de Superfície a Laser em Implantes Dentais Osseointegráveis. **Revista Implantnews.** v.4, n.6, p.643-646, nov./dez. 2007

MENDONÇA, G. et al. Advancing dental implant surface technology from micron- to nanotopography. **Biomaterials.**, v.29, n.28, p.3822-35, Out., 2008.

MENDONÇA, G. et. al. - Efeito de Superfícies de Implantes Nano-Estruturadas na Expressão de Genes de Osteoblastos e no Contato Osso-Implante In Vivo **Rev Odontol Bras Central** 2010;19(50)

MENG, W et. al. Effects of hierarchical micro/nano-textured titanium surface features on osteoblast-specific gene expression. **Implant Dent.** v.22, n.6, p.656-61, 2013.

NOVAES JR et al. Influence of implant surfaces on osseointegration. **Brazilian dental journal**, v. 21, n. 6, p. 471-481, 2010.

PAN, H. et al. Nanosurface design of dental implants for improved cell growth and function. **Nanotechnology**, v. 23, n. 33, p. 335703, 2012.

PRICE, R.L. et al. Osteoblast function on nanophase alumina materials: Influence of chemistry, phase, and topography. **J Biomed Mater Res.**, v.67, n.4, p.1284-93, Dez., 2003.

ROSA A.L.; BELOTI M.M. Rat bone marrow cell response to titanium and titanium alloy with different surface roughness. **Clin Oral Implants Res.**, v.14, n.1, p.43–48, Fev., 2003;

SCHWARTZ, Z. et al. Mechanisms regulating increased production of osteoprotegerin by osteoblasts cultured on microstructured titanium surfaces biomaterials. **J Biomed Mater Res.**, v.30, n.20, p.3390–3396., Jul., 2009.

THAKRAL, G. et.al. Nanosurface - the future of implants. **J Clin Diagn Res.**, v.8, n.5: p.07-10, 2014.

WALL, I. et. al. Modified titanium surfaces promote accelerated osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells in vitro. **Bone.**, v.45, n.1, p.17-26, Jul., 2009.

WEBSTER, T.J. et al. Osteoblast adhesion on nanophase ceramics. **Biomaterials** 1999;20(13):1221-7

WEBSTER, T. J., et. al.- Enhanced functions of osteoblasts on nanophase ceramics. **Biomaterials**. 2000 Sep; 21(17):1803-10

WEBSTER, T.J., et al. Mechanisms of enhanced osteoblast adhesion on nanophase alumina involve vitronectin. **Tissue Eng.** 2001;7:291–9.

XIAO, J. et al. The effect of hierarchical micro/nanosurface titanium implant on osseointegration in ovariectomized sheep. **Osteoporos Int.**, v.22, n.6, p.1907-1913, Jun., 2011.

FIGURAS

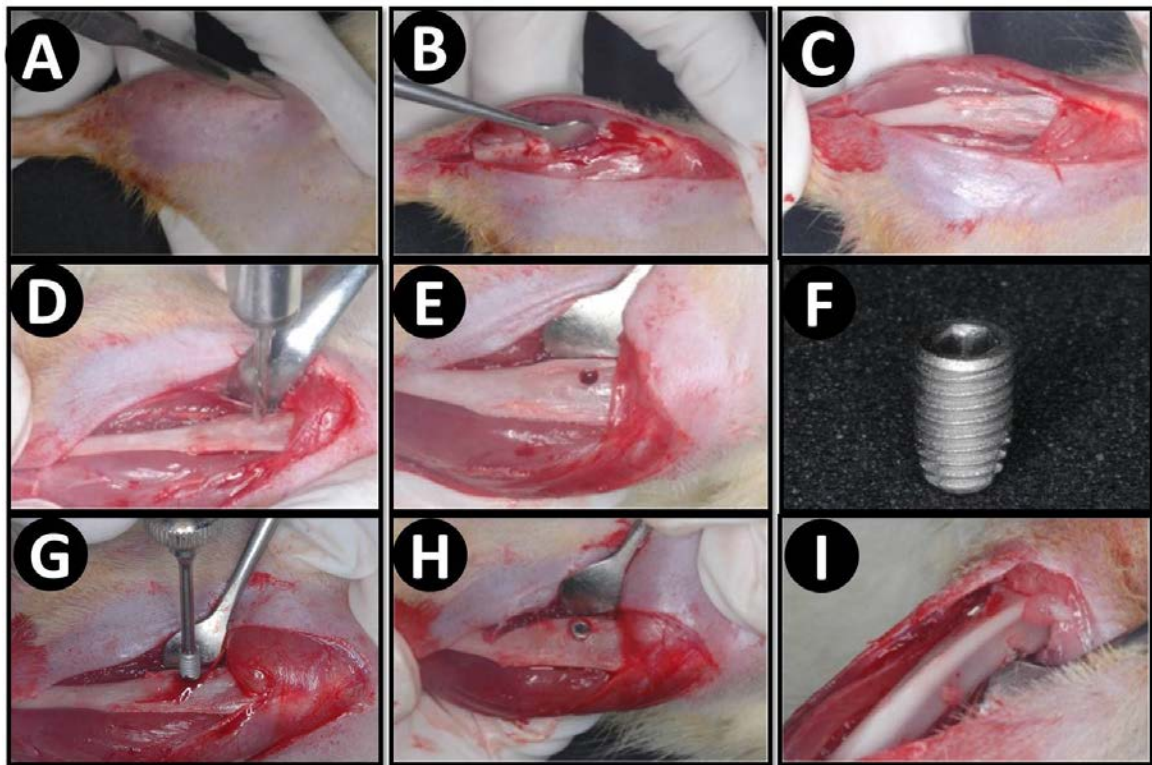


Figura 1: (A) Incisão pelo lado medial da tíbia após tricotomia e antissepsia; (B) exposição do tecido ósseo com descolador de periósteo; (C) exposição do leito cirúrgico; (D) preparo do alvéolo com fresa acoplada a motor cirúrgico; (E) alvéolo cirúrgico preparado na metáfise proximal da tíbia, (F) implante do tipo conemorse de superfície em escala micrométrica ou nanométrica, (G) instalação do implante com chave digital acoplada ao hexágono do implante, (H) implante posicionado no nível da cortical óssea superior, (I) implante posicionado bicorticalmente na tíbia.

ANEXO

Certificado da Comissão de Ética na Experimentação Animal (CEEA)



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Aracatuba

Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) Committee for Ethical Use of Animals (CEUA)

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto "Avaliação biomecânica da influência da microgeometria na osseointegração de implantes instalados em tíbias de ratos expostos à nicotina" sob responsabilidade do Pesquisador JULIANO MILANEZI DE ALMEIDA e colaboração de Leticia Helena Theodoro, Valdir Gouveia Garcia, Bruno Flumian, Edra Carla Dias Stoque, Mariellen Longo e Paula Lazilha Faleiros está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovado pelo CEUA, de acordo com o processo 01641-2012.

CERTIFICATE

We certify that the research "Biomechanical evaluation of the influence of microgeometry in the osseointegration the implants installed in tibiae rats exposed to nicotine", process number 01641-2012, under responsibility of JULIANO MILANEZI DE ALMEIDA and with collaboration of Leticia Helena Theodoro, Valdir Gouveia Garcia, Bruno Flumian, Edra Carla Dias Stoque, Mariellen Longo and Paula Lazilha Faleiros agree with Ethical Principles in Animal Research (COBEA) and was approved by CEUA.



Prof. Dr. Fabiano A. Cadioli
CEUA Coordinator