

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 06/06/2023.



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

EDUARDO QUINTÃO MANHANINI SOUZA

**AVALIAÇÃO DOS TECIDOS AO REDOR DE IMPLANTES
OSSEOINTEGRADOS COM E SEM PERI-IMPLANTITE
INDUZIDA E A RELAÇÃO COM A OCORRÊNCIA DE
OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA À
TERAPIA MEDICAMENTOSA**

**Araçatuba- SP
2022**



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

EDUARDO QUINTÃO MANHANINI SOUZA

**AVALIAÇÃO DOS TECIDOS AO REDOR DE IMPLANTES
OSSEOINTEGRADOS COM E SEM PERI-IMPLANTITE
INDUZIDA E A RELAÇÃO COM A OCORRÊNCIA DE
OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA À
TERAPIA MEDICAMENTOSA**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Odontologia, área de concentração em Periodontia.

Orientador: Prof. Associado Edilson Ervolino

**Araçatuba- SP
2022**

Catálogo na Publicação (CIP)
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

S729a Souza, Eduardo Quintão Manhanini.
Avaliação dos tecidos ao redor de implantes osseointegrados com e sem peri-implantite induzida e a relação com a ocorrência de osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa / Eduardo Quintão Manhanini Souza. - Araçatuba, 2022
66 f. : il. ; tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientador: Prof. Edilson Ervolino

1. Osteonecrose 2. Ácido zoledrônico 3. Peri-implantite
4. Ratos Wistar I. T.

Black 6
CDD 617.63

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, acima de tudo, em sua plenitude. Por suas bênçãos em todos os momentos, sobretudo nos mais difíceis, por tornar nossa existência possível.

Ao meu pai **José de Assis e Souza** e à minha mãe **Maria Helena Quintão Manhanini de Souza**, pelo amor incondicional, por serem exemplo como pessoa, família, pelo incentivo nas horas difíceis, e por nunca medirem esforços para me ajudar a tornar meus sonhos possíveis. Meus primeiros e eternos professores. Minhas conquistas são suas também.

Ao meu irmão **José de Assis e Souza Júnior**, pelo companheirismo de sempre, pelos conselhos, por não só ensinar o caminho, mas muitas das vezes, também me dar a mão para atravessá-lo com segurança. À minha querida namorada **Anne Carla Wienci**, por cada gesto de amor e carinho. Pelas noites entristecidas motivadas pela distância e pela dedicação a nós dois, para continuarmos juntos apesar de todas as dificuldades.

Ao meu orientador e amigo **Prof. Assoc. Edilson Ervolino**, minha eterna gratidão, por abrir as portas da faculdade desde o início. Pela sua sensibilidade, sugerindo uma temática voltada à Implantodontia devido a minha formação; pela sua paixão pela pesquisa, idealizando este trabalho e até sonhando com metodologias e técnicas; pelo seu comprometimento, até nos momentos mais difíceis, presente desde os experimentos nos animais até a finalização desta parte escrita.

Aos professores membros da banca examinadora **Profa. Letícia Helena Theodoro**, **Profa. Mariza Akemi Matsumoto**, **Prof. Noé Vital Ribeiro Júnior** e **Prof. Leandro Araújo Fernandes**, pela disponibilidade, gentileza, e por aceitarem imediatamente o convite, pelas análises, comentários e contribuições para o aperfeiçoamento da versão final deste trabalho.

À **Profa. Letícia Helena Theodoro**, pela sua determinação implacável, pelos conhecimentos transmitidos, pela ajuda em diversos trabalhos científicos, os quais foram essenciais para a minha evolução como pessoa, pesquisador e conclusão do doutorado. Pelas oportunidades dentro da Faculdade, dentro da disciplina de

Periodontia, serei eternamente grato. À **Profa. Mariza Akemi Matsumoto**, pela amizade e companhia no departamento, durante os diversos almoços, pelas conversas, direcionamentos, pela correção do inglês que ajudou na publicação do meu mestrado, meus sinceros agradecimentos. Ao **Prof. Noé Vital Ribeiro Júnior**, a quem devo muito da minha formação, participando desde minha primeira orientação, no TCC da graduação, até minha mudança de comportamento, postura e seriedade com a qual eu vejo a odontologia hoje, em quem me espelho, tanto pela sua maestria como cirurgião, como na sabedoria rotineiramente apresentada em sala de aula. Ao **Prof. Leandro Araújo Fernandes**, por abrir meus olhos no campo da pesquisa, por suas orientações, sua integridade, por tornar possível minha jornada à Araçatuba, e por nunca desistir de fazer o que era o correto e o melhor para mim.

Ao **Prof. Valdir Gouveia Garcia**, pela ajuda com a aquisição dos implantes osseointegráveis, pela sua vasta experiência e transmissão de conhecimento para a realização deste trabalho, pela sua humildade, amizade, trazendo soluções simples e valiosas à problemas que pareciam impossíveis de serem superados.

Ao **Prof. Juliano M. de Almeida**, pelos ensinamentos na área de Periodontia, pelas oportunidades cirúrgicas, pela maestria nas cirurgias plásticas muco-gengivais, despertando nosso fascínio, admiração, e vontade de realizar procedimentos com tanta expertise. Sou muito grato por todas as oportunidades.

À **Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FOA/UNESP)** e ao **Programa de Pós-graduação em Odontologia**, por toda a estrutura e organização, para que fosse possível utilizar da melhor maneira possível todos os recursos necessários para minha evolução científica, acadêmica e realização deste trabalho.

À **seção técnica de pós-graduação**, em especial à **Cristiane R. L. Matos**, pela disponibilidade e prontidão para resolução de dúvidas e contratempos no decorrer do curso. A bibliotecária **Ana Claudia M. G. Manzati**, pela ajuda durante a aquisição de artigos científicos, normatização e estruturação do texto.

Ao **Departamento de Ciências Básicas** da FOA/UNESP, pela convivência do dia a dia, onde fui muito bem recebido e acolhido por todos. À **Profa. Roberta Okamoto**,

e ao aluno de doutorado **Fábio R. de S. Batista**, pela amizade e pelos ensinamentos e técnicas para a exodontia do incisivo superior dos animais utilizados neste estudo. À **Profa. Alaíde Gonçalves**, ao **Prof. Paulo Roberto Botacin**, por todas as conversas, conselhos, científicos ou não, aos servidores técnico-administrativos, **Eliseide M. F. S. Navega**, ao **Arnaldo C. dos Santos** e em especial ao **André L. M. Piedade**, por todo suporte oferecido nas diversas etapas deste trabalho, em especial durante a microtomia dos espécimes.

A todos integrantes da “**Família ZOL**”, membros do **Laboratório de Osteobiologia Aplicada à Odontologia**, nossa equipe de trabalho conduzida com maestria pelo **Prof. Assoc. Edilson Ervolino**. Ao meu amigo **Luan Felipe Toro**, a quem seria impossível não agradecer por toda a parceria neste trabalho, em cada cirurgia, em cada aplicação de zoledronato, em cada processamento histológico, sua força de vontade e determinação, com as diversas dificuldades metodológicas durante todo o caminho, fez ser possível alcançarmos, ou continuarmos buscando nossos objetivos. Aos meus amigos **Glauco R. C. Silveira**, **Isabella Z. Guiati**, **Vinícius F. Ganzaroli**, **Tiago E. da Rocha**, **Luy de A. Costa**, **Jéssica S. Santana**, **Jéssica de O. A. Freire**, **Mariane B. Olivo**, **João Paulo S. Franciscon**, **Estêvão**, **André**, **Vitor** e **Yasmin**, agradeço por todo o esforço e empenho realizado em nossas pesquisas e pelo cuidado com os animais.

A todos **amigos e alunos do programa de pós-graduação em Odontologia**, pela troca de experiências, expectativas de vida, angústias e alegrias inerentes a este momento, em especial aos amigos **Vinicius F. Bizelli** e **Gestter W. L. Tessarin**, pela convivência dentro e fora do campus, fundamentais para meu crescimento acadêmico e humano.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (**CAPES**) – Código de Financiamento 001.

E por fim, meu profundo respeito aos **animais** utilizados nesta pesquisa. Que os resultados apresentados aqui sejam apenas o início para a conscientização da comunidade científica e profissionais de saúde, só assim, os esforços terão valido a pena.

SOUZA, E. Q. M. **Avaliação dos tecidos ao redor de implantes osseointegrados com e sem peri-implantite induzida e a relação com a ocorrência de osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa.** 2022. 66 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi avaliar a resposta dos tecidos peri-implantares em condições de normalidade e com peri-implantite induzida por ligadura, em implantes osseointegrados na maxila de ratas senescentes submetidas ao tratamento posterior com dosagem oncológica de zoledronato. **Material e métodos:** Foram utilizadas 28 ratas Wistar (*Rattus norvegicus*) iniciando o experimento com aproximadamente 14 meses de idade e pesando entre 350 e 450g. Os animais foram submetidos à exodontia do incisivo superior direito e instalação imediata de um implante de titânio com 2,5 mm de diâmetro por 5,7 mm de comprimento, onde após quase 2 meses, foi realizada a cirurgia de reabertura dos implantes e instalação de um cicatrizador. Após uma semana, os animais foram divididos de acordo com os seguintes tratamentos: veículo, administração de solução salina estéril 0,9% intraperitoneal (Grupo VEI); zoledronato, com administração de 100 µg/Kg de zoledronato (Grupo ZOL); veículo com peri-implantite experimental (Grupo VEI-PIE) e; zoledronato com peri-implantite experimental (Grupo ZOL-PIE), com a indução da peri-implantite experimental (PIE) por meio de uma ligadura de algodão 5 semanas após o início do tratamento medicamentoso. A porcentagem de tecido ósseo total (PTO-T) e porcentagem de tecido ósseo não vital (PTO-NV) foram analisadas histometricamente, e foram realizadas imunomarcações para fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP), fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina 1 beta (IL1- β), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e osteocalcina (OCN). Os dados foram submetidos à análise estatística. **Resultados:** O grupo ZOL mostrou persistência de inflamação no tecido conjuntivo peri-implantar e uma quantidade considerável de PTO-NV ao redor do implante quando comparado com VEI. A inflamação peri-implantar foi mais exacerbada em ZOL-PIE, assim como, o comprometimento da vitalidade do tecido ósseo ao redor dos implantes quando comparado com VEI-PIE. **Conclusão:** Conclui-se que o

tratamento com altas doses de zoledronato ocasiona alterações ao nível peri-implantar, dentre elas, um aumento da inflamação local, e da PTO-NV ao redor do implante osseointegrado, o que pode representar um possível fator de risco para o surgimento da osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa relacionada ao implante odontológico (ONMM-IO). Na presença da PIE há uma exacerbação da inflamação e um aumento ainda maior da PTO-NV, o que implica em um importante fator de risco agravante para o surgimento da ONMM-IO no modelo experimental estudado.

Palavras-chave: Osteonecrose. Ácido zoledrônico. Peri-implantite. Ratos wistar.

SOUZA, E. Q. M. **Tissue evaluation around osseointegrated implants with and without induced peri-implantitis and the relation with the occurrence of medication-related osteonecrosis of the jaw.** 2022. 66 f. Thesis (Doctoral) – Dental School, São Paulo State University, Araçatuba, 2022.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the response of peri-implant tissues under normal conditions and with ligature-induced peri-implantitis, in osseointegrated implants in the maxilla of senescent rats submitted to subsequent treatment with oncological dosage of zoledronate. **Material and methods:** Twenty-eight female Wistar rats (*Rattus norvegicus*) were used, starting the experiment at approximately 14 months of age and weighing between 350 and 450g. The animals underwent extraction of the upper right incisor and immediate installation of a titanium implant 2.5 mm wide by 5.7 mm long, where after almost 2 months, surgery to reopen the implants and installation of a healer was performed. After one week, the animals were divided according to the following treatments: vehicle, administration of 0.9% sterile saline intraperitoneally (VEI Group); zoledronate, with administration of 100 µg/Kg of zoledronate (ZOL Group); vehicle with experimental peri-implantitis (VEI-PIE Group) and; zoledronate with experimental peri-implantitis (ZOL-PIE Group), with the induction of experimental peri-implantitis (PIE) by means of a cotton suture 5 weeks after the start of drug treatment. The percentage of total bone tissue (PBT-T) and percentage of non-vital bone tissue (PBT-NV) were analyzed histometrically, and immunostaining for tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleukin 1 beta (IL1- β), vascular endothelial growth factor (VEGF) and osteocalcin (OCN). Data were subjected to statistical analysis. **Results:** The ZOL group showed persistence of inflammation in the peri-implant connective tissue and a considerable amount of PBT-NV around the implant when compared to VEI. Peri-implant inflammation was more exacerbated in ZOL-PIE, as well as compromised bone tissue vitality around the implants when compared to VEI-PIE. **Conclusion:** It is concluded that treatment with high doses of zoledronate causes changes at the peri-implant level, among them, an increase in local inflammation, and in PBT-NV around the osseointegrated implant, which may represent a possible risk factor for the emergence of medication-related osteonecrosis of the jaws implant-

associated (MRONJ-IA). In the presence of PIE, there is an exacerbation of inflammation and an even greater increase in PBT-NV, which implies an important aggravating risk factor for the emergence of MRONJ-IA in the experimental model studied.

Keywords: Osteonecrosis. Zoledronic acid. Peri-implantitis. Wistar rats.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Painel fotográfico dos procedimentos cirúrgicos experimentais: **(a)** Sindesmotomia do tecido mole periodontal ao redor do incisivo superior direito realizada com Hollemback 3s. **(b)** Apreensão do incisivo superior com pinça clínica romba. **(c)** Morfologia do incisivo central superior direito após a extração. **(d)** Aspecto do alvéolo após a exodontia, previamente à instalação do implante osseointegrado. **(e)** Chave digital quadrada acoplada à conexão interna do implante. **(f)** Início da inserção do implante no alvéolo dentário. **(g)** Aspecto lateral do término da inserção do implante no alvéolo dentário. **(h)** Posicionamento final do implante após alcançar a estabilidade primária pelo travamento nas paredes do alvéolo. **(i)** Sutura interrompida simples para aproximação das bordas da ferida. **(j)** Rebatimento do retalho de espessura total sobre o implante. **(k)** Chave 0.9 acoplada na conexão interna do cicatrizador. **(l)** Cicatrizador instalado. **(m)** Início da instalação do fio de algodão ao redor do cicatrizador do implante, com o auxílio de um Hollemback 3S o fio foi inserido no sulco peri-implantar. **(n)** Fio instalado ao redor do implante. **(o)** Acúmulo de biofilme ao redor do fio de algodão 5 semanas após sua instalação.

55

Figura 2 Características do implante e do cicatrizador e áreas de interesse avaliadas no presente estudo. **(a)** Desenho esquemático da estrutura e das dimensões do implante e do cicatrizador. **(b)** Fotografia evidenciando o implante e o cicatrizador em separado e acoplados um ao outro. **(c)** Desenho esquemático mostrando a posição do implante-cicatrizador na maxila do rato. **(d)** Representação evidenciando as áreas de interesse (AI) analisadas no presente estudo, sendo que em AI1 foi efetuada a análise histológica (retângulo preto), em AI2 foram efetuadas as análises da PTO-T, PTO-NV e OCN (retângulos vermelhos), em AI3 foi efetuada a análise de TRAP (retângulo azul) e em AI4 foram efetuadas as análises de TNF α , IL-1 β , VEGF (retângulo verde).

57

Figura 3 Delineamento experimental: Tratamento medicamentoso com veículo ou zoledronato. Período experimental com ênfase no tratamento medicamentoso com veículo ou zoledronato. No início do experimento foram realizadas a exodontia do incisivo superior direito e a instalação imediata do implante osseointegrado. As ratas foram submetidas a alta dose de zoledronato após o período de osseointegração do

implante, e a indução da PIE foi realizada durante o tratamento medicamentoso com a instalação de uma ligadura com fio de algodão ao redor do cicatrizador do implante, instalado previamente, no dia da reabertura. 58

Figura 4 Porcentagem de tecido ósseo total (PTO-T) e porcentagem de tecido ósseo não vital (PTO-NV) no tecido peri-implantar. **(a)** e **(f)** Gráficos mostrando a PTO-T **(a)** e de PTO-NV **(f)**, sendo que: †, diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo VEI; ‡, diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo VEI-PIE; ¶, diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo ZOL. **(b - e)** e **(g - j)** Fotomicrografias evidenciando o padrão de estruturação e de celularidade do tecido ósseo situado nas espiras do implante **(b - e)** e nas adjacências imediatas das espiras **(g - j)** nos grupos VEI **(b e g)**, VEI-PIE **(c e h)**, ZOL **(d e i)** e ZOL-PIE **(e e j)**. Símbolos: setas vermelhas, osteócitos; setas pretas, lacunas vazias. Aumento original: 1000x. Barras de escala: 25 µm. 59

Figura 5 Imunomarcagem para TRAP no tecido ósseo peri-implantar. **(a)** Gráfico mostrando a quantidade de células TRAP-positivas, sendo que: †, diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo VEI; ‡, diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo VEI-PIE. **(b - e)** Fotomicrografias evidenciando o padrão de imunomarcagem para TRAP **(b - e)** no tecido ósseo peri-implantar nos grupos VEI **(b)**, VEI-PIE **(c)**, ZOL **(d)** e ZOL-PIE **(e)**. **(f - g)** Fotomicrografias destacando as diferenças entre osteoclastos dos grupos tratados com veículo e dos grupos tratados com zoledronato, onde tais células aparecem com dimensões muito maiores, hipernucleadas, arredondas e distantes da matriz ósseo. As células estão indicando as células imunomarcadas. Contra-coloração: Hematoxilina de Harris. Aumento original: **(b - e)** 1000x; **(f - g)** 4000x. Barras de escala: **(b - e)** 25 µm; **(f - g)** 10 µm. 60

Figura 6 Imunomarcagem para TNF α e IL-1 β no tecido peri-implantar. **(a)** e **(f)** Gráficos mostrando a densidade de imunomarcagem para TNF α **(a)** e IL-1 β **(f)**, sendo que: †, diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo VEI; ‡, diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo VEI-PIE; ¶, diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo ZOL. **(b - e)** e **(g - j)** Fotomicrografias evidenciando o padrão de imunomarcagem para TNF α **(b - e)** e IL-

1 β (**g - j**) no tecido peri-implantar nos grupos VEI (**b e g**), VEI-PIE (**c e h**), ZOL (**d e i**) e ZOL-PIE (**e e j**). Aumento original: 1000x. Barras de escala: 25 μ m. 61

Figura 7 Imunomarcção para VEGF e OCN no tecido peri-implantar. (**a**) e (**f**) Gráficos mostrando a densidade de imunomarcção para VEGF (**a**) e OCN (**f**), sendo que: †, diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo VEI; ‡, diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo VEI-PIE. (**b - e**) e (**g - j**) Fotomicrografias evidenciando o padrão de imunomarcção para VEGF (**b - e**) e OCN (**g - j**) no tecido peri-implantar nos grupos VEI (**b e g**), VEI-PIE (**c e h**), ZOL (**d e i**) e ZOL-PIE (**e e j**). As células estão indicando as células imunomarcadas. Aumento original: 1000x. Barras de escala: 25 μ m. 62

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

%	porcentagem
+	mais
<	menor
>	maior
±	mais ou menos
°C	grau Celsius
μA	microampère
μm	micrômetro
AI	área de interesse
ALE	Alemanha
AM	Amazonas, Brasil
AN	Antuérpia, Bélgica
ANOVA	Análise de variância
BFs	Bisfosfonatos
BMP-2	proteína óssea morfogenética 2, <i>bone morphogenetic protein 2</i>
BRA	Brasil
BSA	soro albumina bovino, <i>bovine serum albumine</i>
CA	Califórnia, Estados Unidos da América
DAMPS	padrões moleculares associados ao dano, <i>damage-associated molecular patterns</i>
EDTA	ácido etilenodiamino tetra-acético, <i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EUA	Estados Unidos da América
FOA	Faculdade de Odontologia de Araçatuba
g	grama
HE	hematoxilina-eosina
IFN-γ	interferon gama, <i>interferon gamma</i>
IL1β	interleucina 1β, <i>interleukin 1β</i>
IL6	interleucina 6, <i>interleukin 6</i>
IL8	interleucina 8, <i>interleukin 8</i>
IM	intramuscular
IO	implantes odontológicos
kV	quilovolt

LPS	lipopolissacarídeos
M	molar
MD	Maryland, Estados Unidos da América
mg/Kg	miligrama por quilograma
MIP	projeção de intensidade máxima, <i>maximum intensity projection</i>
ml	mililitro
mm	milímetro
mm ²	milímetro quadrado
MO	Missouri, Estados Unidos da América
MRONJ-IA	<i>medication-related osteonecrosis of the jaws implant-associated</i>
NaCl	cloreto de sódio
NF-κβ	fator nuclear kappa beta, <i>beta kappa nuclear factor</i>
nº	número
OCN	osteocalcina, <i>osteocalcin</i>
ONM	osteonecrose dos maxilares
ONMM	osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa
ONMM-IO	osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa relacionada ao implante odontológico
PAMPs	padrões moleculares associados a patógenos, <i>pathogen-associated molecular patterns</i>
PBS	tampão fosfato-salino, <i>phosphate buffered-saline</i>
PBT-NV	<i>percentage of bone tissue, non-vital</i>
PBT-T	<i>percentage of bone tissue, total</i>
pH	potencial hidrogeniônico
PI	peri-implantite
PIE	peri-implantite experimental
PR	Paraná, Brasil
PTO-NV	porcentagem de tecido ósseo não vital
PTO-T	porcentagem de tecido ósseo total
PVPI	polivinilpirrolidona iodo
RANK-L	ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B
RJ	Rio de Janeiro
rpm	rotações por minuto

SC	Santa Catarina, Brasil
SP	São Paulo, Brasil
TLR-2	receptor do tipo Toll Like 2, <i>Toll Like receptor 2</i>
TLR-4	receptor do tipo Toll Like 4, <i>Toll Like receptor 4</i>
TNFR1	receptor 1 de fator de necrose tumoral, <i>tumoral necrosis factor receptor 1</i>
TNF α	fator de necrose tumoral α , <i>tumoral necrosis factor α</i>
TRAP	fosfatase ácida resistente ao tartarato, <i>tartrate-resistant acid phosphatase</i>
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
VEGF	fator de crescimento endotelial vascular, <i>vascular endothelial growth factor</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 MATERIAL E MÉTODOS	24
2.1 Animais	24
2.2 Anestesia geral	24
2.3 Exodontia do incisivo superior direito e instalação do implante	24
2.4 Exposição da plataforma do implante	25
2.5 Protocolo medicamentoso	26
2.6 Grupos experimentais	26
2.7 Indução da peri-implantite experimental	27
2.8 Cuidados pós-operatórios de rotina	27
2.9 Eutanásia	27
2.10 Processamento histológico	28
2.11 Processamento imunistoquímico	28
2.12 Análise dos resultados	30
2.12.1 Análise do estado geral de saúde e exame clínico intraoral	30
2.12.2 Análises histopatológicas, histométricas da PTO-T e PTO-NV e imunistoquímicas para TNF α , IL1- β , VEGF, OCN e TRAP	30
2.12.3 Análise estatística	32
3 RESULTADOS	33
3.1 Análise do estado geral de saúde e exame clínico intraoral	33
3.2 Aspectos histopatológicos dos tecidos peri-implantares	34
3.3 PTO-T e PTO-NV ao redor dos implantes	35
3.4 TRAP nos tecidos peri-implantares	35
3.5 TNF α , IL-1 β , VEGF e OCN nos tecidos peri-implantares	35
4 DISCUSSÃO	37
5 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45
FIGURAS	55
MATERIAL SUPLEMENTAR	63
ANEXOS	66