

Julia Raulino Lima

Análise da osseointegração de implantes em áreas enxertadas com cerâmica bifásica de hidroxiapatita/fosfato tricálcio- β e em osso nativo

Analysis of the osseointegration in areas grafted with biphasic ceramic of hydroxyapatite/ tricalcium phosphate- β and in native bone

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Odontologia na Área de Clínica Odontológica Integrada.

Uberlândia, 2022

Julia Raulino Lima

Análise da osseointegração de implantes em áreas enxertadas com cerâmica bifásica de hidroxiapatita/fosfato tricálcio- β e em osso nativo

Analysis of the osseointegration in areas grafted with biphasic ceramic of hydroxyapatite/ tricalcium phosphate- β and in native bone

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Odontologia na Área de Clínica Odontológica Integrada.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira

Prof. Dr. Jônatas Caldeira Esteves

Prof. Dr. Rafael Scaf de Molon

Uberlândia, 2022

Ficha Catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

L732a
2022 Lima, Julia Raulino, 1997-
 Análise da osseointegração de implantes em áreas enxertadas com
 cerâmica bifásica de hidroxiapatita/fosfato tricálcio- β e em osso nativo
 [recurso eletrônico] / Julia Raulino Lima. - 2022.

 Orientador: Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira.
 Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia.
 Programa de Pós-graduação em Odontologia.
 Modo de acesso: Internet.
 Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2022.5301>
 Inclui bibliografia.

 1. Odontologia. I. Oliveira, Guilherme José Pimentel Lopes de,
 1984-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de
 Pós-graduação em Odontologia. III. Título.

CDU: 614.314

Glória Aparecida
Bibliotecária - CRB-6/2047

Cópia da ATA de Defesa

08/02/2022 08:33

SEI/UFU - 3308945 - Ata de Defesa - Pós-Graduação



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Av. Pará, 1720, Bloco 4L, Anexo B, Sala 35 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
Telefone: (34) 3225-8115/8108 - www.ppgoufu.com - copod@umuarama.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Odontologia				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, 399, PPGDONTO				
Data:	Sete de Fevereiro de Dois Mil e Vinte e Dois	Hora de início:	08:00	Hora de encerramento:	[10:10]
Matrícula do Discente:	12012ODO012				
Nome do Discente:	Julia Raulino Lima				
Título do Trabalho:	Análise da osseointegração de implantes em áreas enxertadas com cerâmica bifásica de hidroxiapatita/fosfato tricálcio-β e em osso nativo				
Área de concentração:	Clínica Odontológica Integrada				
Linha de pesquisa:	Processo de Reparo				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Processo de Reparo				

Reuniu-se em Web Conferência pela plataforma Zoom, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Odontologia, assim composta: Jônatas Caldeira Esteves (UFRJ); Rafael Scaf de Molon (UFRJ); Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira (UFU) orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 07/02/2022, às 10:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rafael Scaf de Molon, Usuário Externo**, em 07/02/2022, às 10:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jônatas Caldeira Esteves, Usuário Externo**, em 07/02/2022, às 19:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 3306945 e o código CRC 53129557.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, pela constante presença em minha vida, por cada oportunidade, por me fortalecer e abençoar em cada decisão tomada.

Aos **meus pais, Emiliano e Thais**, por todos os ensinamentos, confiança em mim e amor incondicional. Agradeço por sempre acreditarem nos meus sonhos, me incentivarem e por estarem presentes em cada conquista da minha vida. Serei eternamente grata por todo esforço que fazem para proporcionar o melhor para mim e meu irmão.

Ao **meu irmão, Lucas**, pelo companheirismo, cumplicidade e amizade em todos os momentos da minha vida. Sou grata por saber que sempre terei um amigo sincero com quem contar.

Ao **meu orientador, Prof. Dr. Guilherme Oliveira**, pela confiança depositada em mim, paciência e disposição para conduzir todos os trabalhos. Agradeço pelas oportunidades, por todos os momentos de aprendizagem e incentivo. A você, meu respeito e admiração.

Aos **colegas de equipe**, agradeço pela convivência, conhecimentos compartilhados e toda ajuda durante a minha caminhada. Desejo a todos um caminho de muitas realizações e sucesso.

À **Universidade Federal de Uberlândia e Faculdade de Odontologia FOUFU**, sou grata pela oportunidade de cursar uma pós-graduação e por toda estrutura oferecida para o desenvolvimento do meu trabalho.

À **CAPES**, pelo apoio financeiro por meio da bolsa de mestrado.

A **todos** que, de alguma forma, torceram por mim e contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO/PALAVRAS-CHAVE.....	01
ABSTRACT/KEY-WORDS.....	02
1 INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO	03
2 PROPOSIÇÃO	05
3 MATERIAL E MÉTODOS	06
Considerações éticas	06
Grupos experimentais	06
Procedimento cirúrgico.....	06
Análise biomecânica.....	07
Análise microtomográfica	08
Análise histomorfométrica.....	08
Análise estatística	09
4 RESULTADOS.....	10
Torque de remoção... ..	10
Volume ósseo ao redor dos implantes.....	10
% BIC e % BBT.....	11
5 DISCUSSÃO	13
6 CONCLUSÃO	16
REFERÊNCIAS.....	17
ANEXO.....	20

RESUMO

Este estudo avaliou a osseointegração de implantes em áreas enxertadas com cerâmica bifásica à base de hidroxiapatita / β -fosfato tricálcico (HA / TCP) e em osso nativo (ON). Vinte e oito ratos foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos de 14 animais cada: grupo HA / TCP: implantes instalados em áreas enxertadas com HA / TCP e grupo ON: implantes instalados em áreas de osso nativo. Defeitos ósseos foram confeccionados em ambas as tibias dos ratos pertencentes ao grupo HA / TCP e posteriormente preenchidos com biomaterial. Após 60 dias, os animais foram submetidos a procedimentos cirúrgicos para instalação de implantes em áreas enxertadas no grupo HA / TCP, enquanto que para o grupo ON, os implantes foram instalados diretamente em osso nativo. Após 15 e 45 dias do procedimento de instalação dos implantes, os animais foram sacrificados. Análises biomecânicas (torque de remoção), microtomográficas (volume de tecidos mineralizados ao redor dos implantes) e histomorfométricas (contato osso-implante -% BIC e área óssea entre as roscas do implante -% BBT) foram realizadas para avaliação da osseointegração. O grupo HA / TCP apresentou menores valores de torque de remoção, volume de tecido mineralizado ao redor dos implantes, % BIC e % BBT em relação ao grupo ON em ambos os períodos experimentais. Sendo assim, a osseointegração de implantes instalados em áreas enxertadas com HA / TCP foi menor em comparação com a osseointegração observada em áreas de osso nativo.

Palavras – chave: Substitutos ósseos, Implantes dentários, Osseointegração.

ABSTRACT

This study evaluated the osseointegration of implants in areas grafted with biphasic ceramic based on hydroxyapatite / β -tricalcium phosphate (HA / TCP) and in native bone (NB). Twenty-eight rats were randomly assigned into 2 groups of 14 animals each: HA / TCP group: implants installed in areas grafted with HA / TCP and NB group: implants installed in areas of native bone. Bone defects were made in both tibiae of the rats belonging to the HA / TCP group and then filled with this bone substitute. After 60 days, the rats were submitted to surgical procedures for implant placement in grafted areas in both tibiae in the HA / TCP group while the implants were installed directly in native bone in the NB group. The animals were euthanized 15 and 45 days respectively after the implant placement. Biomechanical (removal torque), microtomographic (volume of mineralized tissues around the implants), and histomorphometric (Bone-Implant contact -% BIC and bone area between the implant threads - % BBT) analyzes were conducted to assess the osseointegration process. The HA / TCP group showed lower values of removal torque, volume of mineralized tissue around the implants, lower % BIC, and % BBT compared to the NB group in both experimental periods. Osseointegration of implants placed in grafted areas with HA / TCP was lower compared to the osseointegration observed in native bone areas.

Key-words: Bone substitutes, Dental Implants, Osseointegration.

1 INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

O uso de implantes dentários como tratamento reabilitador de pacientes total e parcialmente desdentados, tem sido amplamente utilizado devido aos seus resultados clínicos bem-sucedidos em termos de restauração da função mastigatória, estética e qualidade de vida^{1,2}. Apesar de suas vantagens, a instalação direta de implantes dentários em osso nativo, nem sempre é possível. A perda do elemento dentário na cavidade oral, induz a reabsorção do processo alveolar, levando a alterações dimensionais do rebordo alveolar e, conseqüentemente, a formação de defeitos ósseos^{3,4}. Em casos avançados de reabsorção óssea, a utilização de técnicas de regeneração óssea guiada associada ao uso de substitutos ósseos é indispensável. Como resultado, este procedimento leva ao aumento da disponibilidade óssea nessas regiões, permitindo, conseqüentemente, a reabilitação com implantes dentários em adequado posicionamento^{5,6}.

Enxertos autógenos são tradicionalmente considerados padrão ouro para o tratamento de defeitos ósseos críticos por apresentarem propriedades osteocondutoras, osteoindutoras e osteoprogenitoras⁶. No entanto, desvantagens como disponibilidade óssea limitada, necessidade de um segundo sítio cirúrgico doador, alta morbidade e maior tempo cirúrgico, limitam a utilização desse material em todos os casos⁷. Como alternativa, biomateriais sintéticos surgiram rapidamente para a substituição do uso de autoenxertos e tratamento de defeitos críticos^{8,9}.

Cerâmicas bifásicas à base de hidroxiapatita / fosfato β tricálcio (HA / TCP) têm se destacado devido a suas propriedades biológicas e resultados satisfatórios em estudos clínicos em alvéolos pós-extração e levantamento de seio maxilar¹⁰⁻¹². Devido aos processos de sinterização para formação de hidroxiapatita (HA), alfa-fosfato tricálcio (α -TCP) e beta-fosfato tricálcio (β -TCP), esses materiais são considerados matrizes não imunogênicas, biocompatíveis e com propriedades osteocondutoras^{13,14}. Um representante sintético deste grupo é o biomaterial BoneCeramic® (Straumann, Basel, Suíça). Composto por 60% de hidroxiapatita (HA) e 40% beta-fosfato tricálcico (β -TCP), este biomaterial apresenta reabsorção lenta e controlada, permitindo a cicatrização da região enxertada com preservação do volume ósseo. Além disso, por apresentar 90% de porosidade, este biomaterial fornece um arcabouço adequado para a vascularização e migração celular¹⁰. No entanto, apesar de oferecerem resultados satisfatórios, áreas enxertadas com substitutos ósseos aloplásticos, podem fornecer uma resposta biológica inferior à

reabilitação com implantes dentários, quando comparado a autoenxertos ou osso nativo^{15,16}.

Menores níveis de osseointegração de implantes, interferem diretamente na longevidade e sucesso do tratamento reabilitador, assim como menor resistência à progressão da periimplantite¹². De fato, estudos comprovam que áreas enxertadas oferecem aproximadamente cinco vezes mais chances de falhas de implantes em comparação ao osso nativo^{17,18}. Entretanto, comparações entre a qualidade da osseointegração em áreas enxertadas com substitutos ósseos osteocondutores e osso nativo, requerem mais informações, uma vez que, a maioria dos estudos apenas observaram a qualidade biológica das áreas enxertadas com HA / TCP sem a presença de implantes^{10,16,19,20}.

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo pré-clínico foi avaliar a osseointegração em áreas enxertadas com HA / TCP em comparação com a osseointegração em osso nativo em períodos de 15 e 45 dias após a instalação dos implantes dentários.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Considerações éticas

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Animais da Faculdade de Odontologia de Araraquara (CEUA: 08/2014). Vinte e oito ratos (*Rattus norvegicus*, variação Holtzman), com 12 semanas de idade, pesando 250–300g foram usados para este estudo. Os animais foram mantidos em ambiente com temperatura ($21 \pm 1^\circ\text{C}$), umidade (65-70%), ciclos de luz controlados (12 horas) e receberam água e ração ad libitum. O estudo foi conduzido de acordo com o protocolo ARRIVE para a realização de estudos pré-clínicos.

Grupos experimentais

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos de 14 animais cada, os quais foram divididos de acordo com o tipo de biomaterial utilizado para preenchimento dos defeitos ósseos. Os seguintes grupos foram definidos: Grupo HA / TCP: defeitos preenchidos com cerâmica bifásica a base de fosfato tricálcico e hidroxiapatita (BoneCeramic®, Straumann, Basel, Suíça); Grupo ON: implantes instalados diretamente em osso nativo da metáfise da tíbia. Para a realização do estudo, implantes de superfície usinada foram instalados em regiões de osso enxertado e nativo de ambos os grupos (Neodent®, Curitiba, PR, Brasil).

Procedimento cirúrgico

Os animais foram anestesiados por uma combinação de Xilazina (Rompum, Bayer S.A., São Paulo, SP, Brasil) na dosagem de 20mg/ml/10mg/Kg/IP, juntamente com Cetamina (Agener União Ltda, São Paulo, SP, Brasil) na dosagem de 50mg/ml/80mg/Kg/IP. Posteriormente, foram submetidos à tricotomia da região interna das patas posteriores direitas e esquerdas e à antissepsia.

Uma incisão de aproximadamente 10 mm foi confeccionada, em planos, sobre a tuberosidade das tíbias dos animais pertencentes ao grupo HA/TCP. Após dissecação delicada, o tecido ósseo foi submetido à osteotomia, por meio de uma broca esférica montada em contra ângulo com auxílio de um motor elétrico ajustado a 1200 rpm (BLM 600 – Driller, São Paulo, SP, Brasil) sob abundante irrigação com solução salina estéril. Defeitos com medidas finais de 4mm de comprimento e largura e 1.5mm de profundidade, foram confeccionados e, posteriormente, preenchidos com cerâmica bifásica de hidroxiapatita/beta fosfato tricálcio (BoneCeramic®, Straumann, Basel, Suíça).

Suturas em planos foram realizadas internamente com fio reabsorvível 5.0 (Vicryl Ethicon, Johnson & Johnson, São José dos Campos, Brasil) e externamente com fio de seda 4.0 (Ethicon, Johnson & Johnson, São José dos Campos, Brasil). Como cuidados pós-operatórios, os animais receberam por via intraperitoneal, em dose única, penicilina associada à estreptomicina em dose 0,8 ml/kg de peso (Multibiótico Small, Vitalfarma, São Sebastião do Paraíso, MG, Brasil) e 0,1mg/kg de peso de cetoprofeno 1% (Ketoflex; Mundo Animal, São Paulo, Brasil) por 3 dias a cada 24 horas, via intraperitoneal.

Após um período de 60 dias, foi realizada uma intervenção cirúrgica para instalação de implantes em ambas as tíbias enxertadas no grupo HA / TCP e em ON. Uma incisão semelhante ao primeiro procedimento foi confeccionada sobre a tuberosidade da tíbia. A região enxertada e de osso nativo foram preparadas para a colocação do implante através da aplicação de uma seqüência progressiva de brocas (broca lança; broca espiral 2,0 mm - Neodent®; Curitiba, PR, Brasil) para acomodar um implante de superfície usinada com 4 mm de altura e 2,2 de diâmetro (Neodent® ; Curitiba, PR, Brasil). Toda a perfuração foi realizada com o auxílio de um motor elétrico, regulado para 1200 rpm, sob irrigação abundante com solução salina estéril. O implante foi instalado com auxílio de chave digital (chave digital hexagonal 1,2mm - Neodent, Curitiba, PR, Brasil). Suturas e o protocolo medicamentoso pós-operatório utilizado foram semelhantes aos adotados para os procedimentos de enxertia. Os animais do grupo osso nativo foram submetidos apenas à cirurgia para instalação de implantes com o mesmo protocolo cirúrgico e pós-cirúrgico.

Após 15 e 45 dias do procedimento cirúrgico para instalação dos implantes, os animais foram sacrificados com sobredose anestésica. As tíbias foram separadas e identificadas de acordo com as análises realizadas sendo as tíbias direitas para análises microtomográficas e histomorfométricas, e esquerdas para análise biomecânica.

Análise biomecânica

Após a eutanásia, as tíbias esquerdas foram estabilizadas em uma pequena morsa. Uma chave hexagonal foi conectada tanto ao implante como ao torquímetro (Tohnichi, modelo ATG24CN-S - com escala graduada de 0.05 N/cm, medindo a força de 3 a 24 N/cm) e um movimento anti-horário com o objetivo de desrosquear o

implante foi realizado. O pico máximo necessário para movimentar o implante foi anotado como o valor do torque de remoção.

Análise microtomográfica

As tíbias foram fixadas em paraformaldeído a 4% por 48 horas e posteriormente armazenadas em Álcool 70°. As amostras foram escaneadas por um microtomógrafo (Skyscan, Aatselaar, Bélgica) seguindo os seguintes parâmetros: Pixel da câmera: 12.45; potência do tubo de raio-x: 65 kVP, intensidade do raio-x: 385 μ A, tempo de integração: 300 ms, filtro: Al-1 mm e tamanho do voxel: 18 μ m³. As imagens foram reconstruídas, reposicionadas espacialmente e analisadas por softwares específicos (NRecon, Data Viewer, CTAnalyser, Aatselaar, Bélgica). A região de interesse (ROI) foi definida como uma região circular com 0,5 mm em torno de todo o diâmetro do implante. Esse ROI foi definido como Volume Total (0,5mm de margem ao redor dos implantes- 4,5 mm x 3,2 mm). Como os implantes colocados não receberam *cover screw*, em alguns casos foi possível observar a formação óssea dentro da plataforma protética. Para que esta formação óssea não interferisse com a análise do volume de tecido mineralizado ao redor dos implantes, um segundo ROI para remoção do volume da plataforma foi definido. Utilizando a fórmula: Volume Total – Volume Plataforma = Volume de tecidos mineralizados definida a partir dos resultados obtidos pelos dois ROIs, foi possível definir o volume de formação óssea. Além disso, o *threshold* utilizado na análise foi de 25-90 tons de cinza, e os valores do volume do tecido mineralizado ao redor dos implantes foram obtidos em porcentagem¹⁸.

Avaliação histomorfométrica

Após o escaneamento, as tíbias direitas foram desidratadas em uma série crescente de etanóis (60 - 100%) e infiltradas e polimerizadas em resina fotopolimerizável (Technovit 7200 VLC, Kultzer Heraeus GmbH & CO, Wehrheim, Alemanha). Blocos contendo o implante e o tecido ósseo foram cortados em um ponto central usando um sistema de corte e desgaste (Exakt Apparatebau, Hamburgo, Alemanha) e secções finais com aproximadamente 45 μ m de espessura foram obtidas. Os cortes foram corados com azul de Stevenel associado a fucsina ácida e analisados em um microscópio óptico (DIASTAR – Leica Reichert & Jung products, Wetzlar, Alemanha) em aumento de 100x. A avaliação histomorfométrica foi realizada por meio de um software para análise de imagem (Image J, San Rafael, CA, EUA) e porcentagens de contato osso-implante (%BIC) e área óssea entre as roscas dos implantes

(%BBT) foram avaliadas separadamente nas seis primeiras roscas dos implantes. Análises da quantidade de osso e biomaterial em porcentagem em uma região vizinha às 6 roscas avaliadas bilateralmente também foram executadas.

Análise estatística

Os dados de %BIC foram considerados como a variável primária deste estudo. Sendo assim, foi referenciado para o cálculo amostral, um estudo anterior o qual avaliou o efeito da osseointegração de implantes em áreas enxertadas em um modelo experimental semelhante e avaliação realizada neste estudo⁷. Considerando que a menor diferença entre as médias nos grupos onde houve diferença estatisticamente significativa foi de 19,29% com uma diferença de desvio padrão entre esses grupos de 6,59%, verificou-se que uma amostra de 7 animais por grupo/período seria suficiente para a aplicação dos testes estatísticos com erro tipo α fixado em 0,05 e poder β de 0,90. O software GraphPad Prism 6 (San Diego, CA, EUA) foi utilizado para realização das análises estatísticas deste estudo. Todos os dados foram distribuídos de acordo com a normalidade demonstrada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Em seguida, todos os dados foram analisados por meio do Teste-t paramétrico não pareado, com nível de significância de 95%.

4 RESULTADOS

Torque de remoção

Os resultados obtidos através da análise biomecânica demonstraram que implantes instalados em áreas enxertadas com HA / TCP apresentaram menores valores de torque de remoção quando comparados a implantes instalados em osso nativo em ambos os períodos de avaliação ($1,66 \pm 0,51$ Ncm vs. $7,33 \pm 1,03$ Ncm aos 15 dias e $2,83 \pm 1,72$ Ncm vs. $20,83 \pm 2,40$ Ncm em 45 dias) ($p < 0,001$) (Tabela 1).

TABELA 1. Média e desvio padrão dos valores de torque de remoção de todos os grupos e períodos (Ncm)

Grupos/Período	15 dias	45 dias
HA/TCP	1.66 ± 0.51	2.83 ± 1.72
ON	$7.33 \pm 1.03^{***}$	$20.83 \pm 2.40^{***}$

*** $p < 0.001$ - Maior valor do torque de remoção do implante em comparação com o grupo HA / TCP – Teste t não pareado.

Volume ósseo ao redor dos implantes

Os implantes instalados em áreas enxertadas com HA / TCP apresentaram menores valores de BV / TV em comparação com implantes instalados em osso nativo em ambos os períodos de avaliação ($26,91 \pm 3,62\%$ vs. $48,35 \pm 1,51\%$ aos 15 dias e $37,54 \pm 3,36\%$ vs. $70,06 \pm 0,92\%$ em 45 dias) ($p < 0,001$) (Tabela 2).

TABELA 2. Média e desvio padrão de % BV / VT ao redor de implantes de todos os grupos e períodos

Grupos/Período	15 dias	45 dias
HA/TCP	26.91 ± 3.62	37.54 ± 3.36
ON	$48.35 \pm 1.51^{***}$	$70.06 \pm 0.92^{***}$

*** $p < 0.001$ - Valor de BV / TV mais alto em comparação com o Grupo HA / TCP - teste t não pareado.

% BIC e % BBT

A análise histomorfométrica demonstrou que implantes instalados em áreas enxertadas com HA / TCP apresentaram % BIC ($8,40 \pm 5,81\%$ vs. $41,34 \pm 4,97\%$ em 15 dias e $10,73 \pm 7,34\%$ vs. $82,36 \pm 4,72\%$ em 45 dias) e % BBT ($10,56 \pm 7,48\%$ vs. $34,65 \pm 5,59\%$ em 15 dias e $13,89 \pm 8,02\%$ vs. $81,31 \pm 2,97\%$ em 45 dias) menores para implantes instalados em regiões enxertadas em ambos os períodos de avaliação ($p < 0,001$) (Tabela 3). A Figura 1 demonstra imagens representativas dos cortes histológicos não descalcificados.

TABELA 3. Média e desvio padrão de %BIC e % BBT de todos os grupos e períodos

Parâmetros	Grupos/Período	15 dias	45 dias
%BIC	HA/TCP	8.40 ± 5.81	10.73 ± 7.34
	ON	$41.34 \pm 4.97^{***}$	$82.36 \pm 4.72^{***}$
%BBT	HA/TCP	10.56 ± 7.48	13.89 ± 8.02
	ON	$34.65 \pm 5.59^{***}$	$81.31 \pm 2.97^{***}$

*** $p < 0.001$ - Valores de % BIC e % BBT mais altos do que o grupo HA / TCP - teste t não pareado.

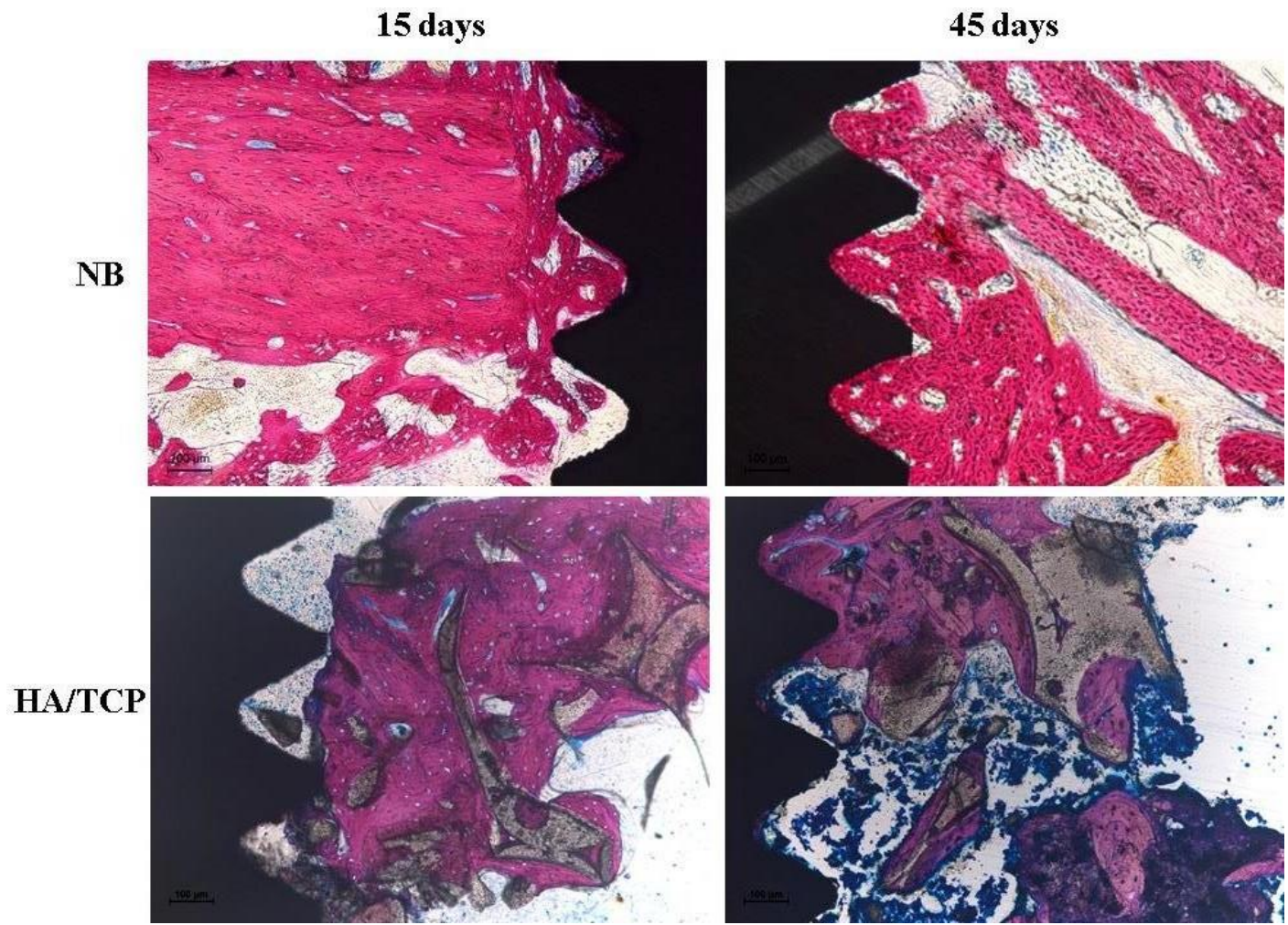


Figura 1: Fotomicrografias de cortes sagitais não descalcificados mostrando menor osseointegração em implantes instalados em HA/TCP- β em comparação com osso nativo.

5 DISCUSSÃO

De maneira geral, os resultados deste estudo demonstraram que a osseointegração em áreas enxertadas com HA / TCP apresentaram menores valores em comparação com osso nativo. Esses achados podem indicar que implantes instalados em áreas enxertadas com HA / TCP podem exigir tempos de cicatrização mais longos para aplicação de cargas oclusais em relação a áreas de osso nativo. Além disso, esses implantes podem apresentar maior risco de complicações biológicas.

A análise biomecânica demonstrou valores de torque de remoção 4-6 vezes maiores em implantes instalados em osso nativo em comparação com implantes áreas enxertadas em ambos os períodos de avaliação. Embora estudos anteriores não tenham sido realizados objetivando a comparação entre as propriedades mecânicas do osso nativo e áreas enxertadas com HA / TCP, um estudo pré-clínico prévio demonstrou que defeitos críticos em tíbias de coelho enxertadas com esse biomaterial não resultaram em resistência mecânica adequada para suporte de cargas, sendo necessárias retenções intramedulares adicionais²². Além disso, outro estudo pré-clínico utilizando autoenxertos, aloenxertos, HA / TCP e HA / TCP associados a colágeno para preenchimento de defeitos ósseos em tíbias de cães, demonstrou através de análises de tração mecânica que regiões enxertadas com HA / TCP apresentaram mais espaços vazios, mesmo não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos²³. Esses achados podem ser correlacionados ao menor travamento de implantes instalados em áreas enxertadas com HA / TCP verificado no presente estudo.

A menor estabilidade secundária de implantes instalados em áreas enxertadas com HA / TCP pode estar diretamente relacionada com os resultados das análises histométricas e microtomográficas deste estudo. Foi demonstrado que em regiões enxertadas com HA / TCP apresentaram menores valores de BV / TV, % BIC e % BBT em ambos os períodos de avaliação em comparação com osso nativo. Estes achados podem estar relacionados a uma menor formação óssea em áreas enxertadas com substitutos ósseos osteocondutores e, conseqüentemente, uma menor osseointegração de implantes. Estudos pré-clínicos anteriores mostraram que regiões enxertadas com HA / TCP apresentaram menor formação óssea quando comparadas a defeitos ósseos preenchidos com coágulo ou enxerto

autógeno^{20,24}. Além disso, outro estudo clínico realizado em seios maxilares enxertados com HA / TCP e autoenxertos, demonstrou menor neoformação óssea em biópsias de HA / TCP¹⁶.

Dentre os substitutos ósseos osteocondutores, o HA / TCP se destaca por sua capacidade de formação óssea em taxas mais elevadas do que por osso bovino desproteínizado^{10,25}. Além disso, o mecanismo de ação baseado em reabsorção lenta e controlada do β -TCP, permite a estimulação da formação óssea e, concomitantemente manutenção do volume ósseo pela HA^{15,26}. No entanto, a redução volumétrica do biomaterial em 20%²⁷, não está necessariamente associada à formação de tecido ósseo²⁴. Este fato justifica menores valores de BV /TV ao redor de implantes em áreas enxertadas neste estudo. É provável que grande parte dos tecidos neoformados em área enxertada seja constituído por os tecidos moles^{26,28}, fato este que pode ter influenciado no menor grau de osseointegração e travamento biomecânico em implantes instalados nessas regiões. Além disso, estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que quanto maior a distância entre enxerto e paredes ósseas dos defeitos, menor será a formação óssea^{26,24,29,30}. Neste estudo, implantes instalados na região central dos defeitos ósseos, considerada área crítica para osseointegração, foram utilizados como modelo experimental.

O HA / TCP tem sido utilizado clinicamente com o intuito aumentar a disponibilidade óssea em diferentes condições clínicas como levantamento de seio maxilar^{10,16}, alvéolos pós-extração^{26,9}, e em tratamento de defeitos periodontais^{31,32}. Porém, poucos estudos avaliando o sucesso de implantes instalados em áreas enxertadas com biomateriais osteocondutores são descritos na literatura. Estudos clínicos têm demonstrado que regiões enxertadas oferecem menores taxas de sucesso de implantes em relação a osso nativo^{11,17,18}, principalmente quando a plataforma do implante se encontra localizada dentro da área enxertada¹⁸, condição semelhante ao modelo experimental utilizado neste estudo. Dessa forma, a busca pela melhoria da qualidade das áreas enxertadas com substitutos ósseos osteocondutores é fundamental para uma melhor previsibilidade do processo de osseointegração e a manutenção da qualidade óssea peri-implantar nessas áreas.

Portanto, embora os resultados do estudo tenham sido favoráveis à osseointegração de implantes em osso nativo, é importante destacar que este estudo apresenta limitações às inferências clínicas. O modelo animal utilizado

possui características de tecido ósseo de boa qualidade²¹, o que não mimetiza situações clínicas em que normalmente o osso apresenta características inferiores ao modelo testado. Além disso, fatores de interferência importantes, como a influência de fatores de risco sistêmicos, bem como cargas oclusais, precisam ser levados em consideração em estudos futuros.

6 CONCLUSÃO

De acordo com os dados apresentados neste estudo, pode-se concluir que implantes instalados em áreas enxertadas com HA / TCP apresentam menor grau de osseointegração do que em osso nativo.

REFERÊNCIAS*

1. Jiang X, Yao Y, Tang W, Han D, Zhang L, Zhao K, Meng Y. Design of dental implants at materials level: An overview. **J Biomed Mat Res Part A**. 2020;108(8):1634-1661. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36931>
2. Romanos GE, Delgado Ruiz R, Sculean A. Concepts for prevention of complications in implant therapy. **Periodontol 2000**. 2019;1(1):7-17. <https://doi.org/10.1111/prd.12278>
3. Sculean A, Stavropoulos A, Bosshardt DD. Self regenerative capacity of intraoral bone defects. **J Clin Periodontol**. 2019;46:70-81. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13075>
4. Tan WL, Wong TL, Wong MC, Lang NP. A systematic review of post-extractoral alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. **Clin Oral Impl Res**. 2012;23:1-21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x>
5. Fernandez de Grado G, Keller L, Idoux-Gillet Y, Wagner Q, Musset AM, Benkirane-Jessel N, Offner D. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. **J Tissue Eng**. 2018;9:2041731418776819. <https://doi.org/10.1177/2041731418776819>
6. Spin-Neto R, Stavropoulos A, Coletti FL, Pereira LA, Marcantonio Jr E, Wenzel A. Remodeling of cortical and corticocancellous fresh-frozen allogeneic block bone grafts—a radiographic and histomorphometric comparison to autologous bone grafts. **Clin Oral Impl Res**. 2015;26(7):747-752. <https://doi.org/10.1111/clr.12343>
7. Nkenke E, Neukam FW. Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival. **Eur J Oral Implantol**. 2014;7(Suppl 2):S203-S217.
8. Mourão CFDAB, Lourenço ES, Nascimento JRB, Machado RCM, Rossi AM, Leite PEC, Calasans-Maia MD. Does the association of blood-derived growth factors to nanostructured carbonated hydroxyapatite contributes to the maxillary sinus floor elevation? A randomized clinical trial. **Clin Oral Invest**. 2019;23(1):369-379. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2445-7>
9. Uzeda MJ, de Brito Resende RF, Sartoretto SC, Alves ATNN, Granjeiro JM, Calasans-Maia MD. Randomized clinical trial for the biological evaluation of two nanostructured biphasic calcium phosphate biomaterials as a bone substitute. **Clin Impl Dent Related Res**. 2017;19(5):802-811. <https://doi.org/10.1111/cid.12516>
10. Cordaro L, Bosshardt DD, Palattella P, Rao W, Serino G, Chiapasco M. Maxillary sinus grafting with Bio-Oss® or Straumann® Bone Ceramic: histomorphometric results from a randomized controlled multicenter clinical trial. **Clin Oral Impl Res**. 2008;19(8):796-803. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2008.01565.x>

11. Mordenfeld A, Lindgren C, Hallman M. Sinus Floor Augmentation Using Straumann® Bone Ceramic™ and Bio-Oss® in a Split Mouth Design and Later Placement of Implants: A 5 Year Report from a Longitudinal Study. **Clin Implant Dent Related Res.** 2016;18(5):926-936. <https://doi.org/10.1111/cid.12374>
12. Bouler JM, Pilet P, Gauthier O, Verron E. Biphasic calcium phosphate ceramics for bone reconstruction: a review of biological response. **Acta biomaterialia.** 2017;53:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.01.076>
13. Schliephake H, Zghoul N, Jager V, van Griensven M, Zeichen J, Gelinsky M, Wulfig T. Effect of seeding technique and scaffold material on bone formation in tissue-engineered constructs. **J Biomed Mater Res A.** 2009;90(2):429-437. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32104>
14. Smeets R, Kolk A, Gerressen M, Driemel O, Maciejewski O, Hermanns-Sachweh B, Riediger D, Stein JM. A new biphasic osteoinductive calcium composite material with a negative Zeta potential for bone augmentation. **Head Face Med.** 2009;5(13). <https://doi.org/10.1186/1746-160X-5-13>
15. Antunes AA, Oliveira Neto P, de Santis E, Caneva M, Botticelli D, Salata LA. Comparisons between Bio-Oss® and Straumann® Bone Ceramic in immediate and staged implant placement in dogs mandible bone defects. **Clin Oral Impl Res.** 2013;24(2):135-142. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02385.x>
16. Danesh-Sani SA, Wallace SS, Movahed A, El Char ES, Cho SC, Khouly I, Testori T. Maxillary sinus grafting with biphasic bone ceramic or autogenous bone: clinical, histologic, and histomorphometric results from a randomized controlled clinical trial. **Implant Dent.** 2016;25(5):588-593. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000474>
17. Sesma N, Pannuti CM, Cardaropoli G. Retrospective clinical study of 988 dual acid-etched implants placed in grafted and native bone for single-tooth replacement. **Int J Oral Maxillofac Implants.** 2012;27(5).
18. Pieri F, Forlivesi C, Caselli E, Corinaldesi G. Short implants (≤ 6 mm) vs. vertical bone augmentation and standard-length implants (≥ 9 mm) in atrophic posterior mandibles: a 5-year retrospective study. **Int J Oral Maxillofac Sur.** 2017;46(12):1607-1614. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.07.005>
19. Frenken JWFH, Bouwman WF, Bravenboer N, Zijderveld SA, Schulten EAJM, Ten Bruggenkate CM. The use of Straumann® Bone Ceramic in a maxillary sinus floor elevation procedure: a clinical, radiological, histological and histomorphometric evaluation with a 6 month healing period. **Clin Oral Impl Res.** 2010;21(2):201-208. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01821.x>
20. Fabris ALDS, Faverani LP, Gomes-Ferreira PHS, Polo TOB, Santiago-Junior JF, Okamoto R. Bone repair access of BoneCeramic™ in 5-mm defects: study on rat calvaria. **J Applied Oral Sci.** 2018;26. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2016-0531>

21. Freitas de Paula LG, Lopes de Oliveira GJP, Pinotti FE, Grecchi BB, Garcia de Aquino S, Chiérici Marcantonio RA. Effect of Avocado/Soybean Unsaponifiables (ASU) on Osseointegration in Rats with Experimental Arthritis. **Int J Oral Maxillofac Implants**. 2018;33(3). <https://doi.org/10.11607/jomi.6124>
22. Balçık C, Tokdemir T, Şenköylü A, Koç N, Timuçin M, Akin S, Korkusuz F. Early weight bearing of porous HA/TCP (60/40) ceramics in vivo: a longitudinal study in a segmental bone defect model of rabbit. **Acta Biomaterialia**. 2007;3(6):985-996. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2007.04.004>
23. Hamson KR, Toth JM, Stiehl JB, Lynch KL. Preliminary experience with a novel model assessing in vivo mechanical strength of bone grafts and substitute materials. **Calcified Tissue Int**. 1995;57(1):64-68. <https://doi.org/10.1007/BF00298999>
24. Prisinoto NR, de Molon RS, Scardueli CR, Spin-Neto R, Marcantonio RAC, de Oliveira GJPL. Alendronate Impairs Healing of Calvaria Critical Defects After Bone Graft With Different Bone Substitute Materials. **J Oral Maxillofac Surg**. 2020;78(12):2184-2194. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2020.08.022>
25. Yip I, Ma L, Mattheos N, Dard M, Lang NP. Defect healing with various bone substitutes. **Clin Oral Impl Res**. 2015;26(5):606-614. <https://doi.org/10.1111/clr.12395>
26. de Coster P, Browaeys H, De Bruyn H. Healing of extraction sockets filled with BoneCeramic® prior to implant placement: preliminary histological findings. **Clin Implant Dent Related Res**. 2011;13(1):34-45. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2009.00184.x>
27. Favato MN, Vidigal BC, Cosso MG, Manzi FR, Shibli JA, Zenóbio EG. Impact of human maxillary sinus volume on grafts dimensional changes used in maxillary sinus augmentation: a multislice tomographic study. **Clin Oral Impl Res**. 2015;26(12):450-455. <https://doi.org/10.1111/clr.12488>
28. Gonçalves FC, Oliveira GJPL, Scardueli CR, Spin-Neto R, Stavropoulos A, Marcantonio RAC. Cyclosporine A impairs bone repair in critical defects filled with different osteoconductive bone substitutes. **Braz Oral Res**. 2020;34. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0007>
29. Araújo MG, Lindhe J. Ridge preservation with the use of Bio-Oss® collagen: A 6 month study in the dog. **Clin Oral Impl Res**. 2009;20(5):433-440. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01705.x>
30. Pignaton TB, Spin-Neto R, Ferreira CEDA, Martinelli CB, de Oliveira GJPL, Marcantonio Jr E. Remodelling of sinus bone grafts according to the distance from the native bone: A histomorphometric analysis. **Clin Oral Impl Res**. 2020;31(10):959-967. <https://doi.org/10.1111/clr.13639>
31. Hoffmann T, Al-Machot E, Meyle J, Jervøe-Storm PM, Jepsen S. Three-year results following regenerative periodontal surgery of advanced intrabony

defects with enamel matrix derivative alone or combined with a synthetic bone graft. **Clin Oral Invest.** 2016;20(2):357-364. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1522-4>

32. Peres MF, Ribeiro ED, Casarin RC, Ruiz KG, Junior FH, Sallum EA, Casati MZ. Hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate and enamel matrix derivative for treatment of proximal class II furcation defects: A randomized clinical trial. **J Clin Periodontol.** 2013;40(3):252-259. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12054>



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
CÂMPUS DE ARARAQUARA
Faculdade de Odontologia

Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA

CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo nº 8/2014 referente à pesquisa "EFEITO DA IRRADIAÇÃO COM LASER DE BAIXA INTENSIDADE (830NM) SOBRE A OSSEointegração DE IMPLANTES EM REGIÕES ENXERTADAS COM DIFERENTES BIOMATERIAIS OSTEOCONDUTORES" sob a responsabilidade da Profa. Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio está de acordo com os Princípios Éticos em Experimentação Animal adotado pela legislação brasileira atualmente em vigor, tendo sido aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP.

CERTIFICATE

We certify that the protocolo 8/2014 referring to the research "Effect of the low level laser irradiation (830nm) on the implants osseointegration in sites grafted with osteoconductors biomaterials" under responsibility Profa. Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio in agreement with the nowadays specific Brazilian laws and was approved by the Araraquara Dental School-UNESP Ethical Committee for Animal Research (CEUA).

Araraquara, 20 de Junho de 2017.


Prof. Dra. CARINA APARECIDA FABRÍCIO DE ANDRADE
Coordenador da CEUA/FOA/UNESP



www.foar.unesp.br