



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA



ISADORA APARECIDA RIBEIRO DOS REIS

**AVALIAÇÃO BIOMECÂNICA DA
OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES COM
SUPERFÍCIE STA EM RATOS TRATADOS COM
BIFOSFONATOS**

UBERLÂNDIA

2022

ISADORA APARECIDA RIBEIRO DOS REIS

**AVALIAÇÃO BIOMECÂNICA DA
OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES COM
SUPERFÍCIE STA EM RATOS TRATADOS COM
BIFOSFONATOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Faculdade de Odontologia da UFU, como requisito parcial para obtenção do título de Graduado em Odontologia.

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

Co-orientadora: Me. Júlia Raulino Lima.

UBERLÂNDIA

2022

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer imensamente aos meus pais, Antonio Aguiar e Eliana, por todo amor, carinho, exemplos positivos, apoio e força nos momentos difíceis. Sou grata também ao meu noivo, Marcos Vinicius, que esteve sempre comigo durante toda a graduação, por ser compreensivo e um grande incentivador de todos os meus objetivos. Ao Gustavo Antonio, meu irmão, muito obrigada por todo companheirismo, amizade e atenção. E, a todos meus familiares meu agradecimento especial, sem vocês a realização desse sonho não seria possível!

Sou grata a todos professores que contribuíram com a minha trajetória acadêmica, especialmente ao meu professor orientador, Prof. Dr. Guilherme Oliveira, por compartilhar comigo sua sabedoria, seu tempo e sua experiência. Ao professor Guilherme, manifesto aqui minha gratidão multiplicada por dois, por ter sido também o tutor do PET Odontologia, grupo que me propicio uma vivência única e especial na universidade. Ao grupo PET Odontologia muito por todas as oportunidades!

Gostaria também de agradecer aos membros da banca examinadora, por sua disponibilidade e dedicação nos comentários e avaliação do meu trabalho. Aproveito a oportunidade para agradecer a minha co-orientadora, Me. Júlia Lima, e aos alunos de iniciação científica do grupo de Estudos Pré Clínicos em Implantodontia por todo acolhimento, paciência e dedicação em ensinar os passos do estudo experimental.

A todos os meus amigos e colegas de curso, especialmente Ianca, Pedro, Samara e minha dupla de clínica, Gabriella, muito obrigada pelo incentivo e apoio incondicional nos últimos cinco anos. Agradeço também a todos os grupos que tive oportunidade de participar durante a graduação, especialmente o Grupo de DTM e Dor Orofacial da UFU e a Liga Acadêmica de Reabilitação Oral, que contribuíram imensamente para a minha formação acadêmica.

Agradeço a Deus, que foi minha maior força nos momentos difíceis. Sem ele, nada disso seria possível. Obrigado, meu Deus, por abençoar o meu caminho durante esse trabalho!

“O que sabemos é uma gota; o que ignoramos é um oceano.”

(Isaac Newton)

Resumo

Esse estudo avaliou a osseointegração de implantes com superfície triplamente ativada (STA) em animais submetidos a administração de bifosfonatos por meio de análises biomecânicas. Foram utilizados 64 ratos distribuídos aleatoriamente em 4 grupos (n=16): MAQ/CTR – Implantes maquinados instalados em animais controles; STA/CTR – Implantes STA instalados em animais controles; MAQ/BIF – Implantes maquinados instalados em animais submetidos ao desafio com bisfosfonatos; STA/BIF – Implantes STA instalados em animais submetidos ao desafio com bisfosfonatos. Os tratamentos com o alendronato de sódio (1mg/kg/semana) ou solução salina iniciou-se por um mês previamente a instalação dos implantes, sendo que o mesmo ocorreu por administração semanal por via subcutânea. Então, os animais foram submetidos a instalação de implantes nas tíbias e eutanasiados nos períodos de 15 e 45 dias após o procedimento cirúrgico. Foi executado análise biomecânica para avaliação do contra-torque de remoção dos implantes. Foi observado aumento do contra-torque de remoção dos implantes no período de 45 dias em comparação ao de 15 dias ($p < 0.05$) em ambos os grupos ($p < 0.05$). Além disso, em animais CTR foi notado um maior contra-torque de remoção dos implantes STA em comparação aos implantes MAQ aos 15 dias ($p < 0.001$). Implantes MAQ instalados em animais BIF apresentaram maior contra torque de remoção em comparação ao mesmo tipo de implantes instalados em animais CTR no período de 15 dias ($p < 0.05$). Pode-se concluir que a utilização de implantes STA contribuí para um aumento de contra-torque em animais CTR em comparação aos implantes MAQ.

Palavras-Chaves: Bisfosfonatos, Implantes dentários, Osseointegração

Abstract

This study evaluated the osseointegration of implants with triply activated surface (STA) in animals submitted to administration of bisphosphonates through biomechanical analysis. Sixty-four rats were randomly allocated into 4 groups (n=16): MAQ/CTR – Machined implants installed in control animals; STA/CTR – STA implants installed in control animals; MAQ/BIF – Machined implants installed in animals challenged with bisphosphonates; STA/BIF – STA implants installed in animals challenged with bisphosphonates. Treatments with sodium alendronate (1mg/kg/week) or saline solution began for one month prior to implant placement by a weekly subcutaneous administration. Then, the animals were submitted to implant placement in the tibias and euthanized in the periods of 15 and 45 days after the surgical procedure. Biomechanical analysis was performed to evaluate the removal torque of implant. An increase in implant removal torque was observed within 45 days compared to 15 days ($p<0.05$) in both groups ($p<0.05$). In addition, in CTR animals, a greater removal torque of STA implants compared to MAQ implants was noted at 15 days ($p<0.001$). MAQ implants installed in BIF animals showed higher removal torque forces compared to the same type of implants installed in CTR animals within 15 days ($p<0.05$). It can be concluded that the use of STA implants contributes to an increase in the removal torque in CTR animals compared to MAQ implants.

Keywords: Bisphosphonates, Dental implants, Osseointegration

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	07
2	OBJETIVO.....	09
3	HIPÓTESES.....	10
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	11
4.1	Grupos Experimentais.....	11
4.2	Tratamento dos Animais.....	11
4.3	Procedimento Cirúrgico.....	12
4.4	Avaliação Biomecânica.....	13
4.5	Análise estatística.....	14
5	RESULTADOS.....	15
6	DISCUSSÃO.....	16
7	CONCLUSÃO.....	18
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19
	ANEXOS.....	21
	ANEXO I- Certificado de aprovação na Comissão de Ética na utilização de Animais (CEUA).....	21

1. INTRODUÇÃO

A utilização de implantes osseointegrados revolucionou a história da odontologia reabilitadora, pois, devido as suas altas taxas de sucesso, as próteses sobre implantes têm sido preferencialmente escolhidas para a reabilitação de áreas edêntulas (Moraschini et al., 2015). No entanto, na literatura alguns trabalhos têm demonstrados limitações relacionadas a perda de implantes (Howe et al., 2019), pois alguns fatores de risco podem prejudicar o processo de osseointegração e/ou aumentar a susceptibilidade à peri-implantite, levando a perda de implantes dentários (Schimmel et al., 2018). Dentre os fatores de risco, destaca-se o uso de medicamentos antiresorptivos de tecido ósseo, como os bifosfonatos (French et al., 2019).

O envelhecimento crescente da população brasileira contribuí para o progressivo aumento na incidência de doenças crônicas que requerem tratamento medicamentoso contínuo (Ramos et al., 2016). E, a utilização destes medicamentos requer uma atenção especial dos cirurgiões dentistas em procedimentos odontológicos, em especial os bisfosfonatos (BFs) contendo nitrogênio, como o zoledronato e o alendronato de sódio, que têm sido utilizados no tratamento de osteoporose, artrites, câncer e metástase óssea com o objetivo de reduzir as taxas de remodelação esquelética (Center et al., 2020; Prisinoto et al., 2020).

Os BFs têm como principal alvo áreas de ligações de cálcio e atuam na inibição da enzima fernesil sintetase, membro importante da via do mavelonato, sendo que essa supressão induz perda de função e apoptose dos osteoclastos, prejudicando, assim, processos de remodelação em tecido ósseo (Center et al., 2020). Na cavidade oral, em que processos de reparo são normalmente de taxa de metabolismo rápido, pode levar a retardo na cicatrização de áreas enxertadas, aumento no tempo de reparo de alvéolos pós-extração dentária, e, em casos mais graves, induzir osteonecrose nos maxilares (Pichardo et al., 2020; Prisinoto et al., 2020). Para o processo de osseointegração, a utilização contínua de BFs expõe o paciente ao risco de retardos na cicatrização e maior susceptibilidade a perda do implante (French et al., 2019).

Para acelerar o processo de osseointegração em condições clínicas desafiadoras, as modificações de superfície têm sido consideradas uma boa estratégia descrita na literatura. Isso porque, as modificações favorecem a adesão e

a estabilidade do coágulo, guiando o início do processo de osseointegração (Pinotti et al., 2018). Entretanto, a maior parte dos estudos refere-se apenas ao tratamento de pacientes saudáveis (Barbosa et al., 2021). Assim, grande parte das informações sobre superfícies modificadas não podem ser totalmente aplicadas em uma considerável parcela da população a qual apresentam importantes fatores de risco para perda de implantes, como o uso de BFs (French et al., 2019), o que representa uma importante lacuna de conhecimento visto que os BFs estão entre os medicamentos mais prescritos do mundo (Cummings et al., 2020).

Um novo tipo de condicionamento ácido que resulta em implantes com superfície triplamente ativada (STA) foi desenvolvido com o intuito de promover uma melhor osseointegração de implantes, de maneira mais acelerada e com melhor qualidade em áreas críticas, e, conseqüentemente, oferecer um tratamento de melhor qualidade aos pacientes. A superfície STA apresenta rugosidade entre 1.9 - 2.2 μm que está dentro da faixa que possibilita a aceleração da osseointegração (Pontes et al., 2015). No entanto, de acordo com a busca dos autores, há um único estudo pré-clínico executado que avaliou essa superfície, o qual demonstrou um aumento no torque de remoção em áreas de nativo em tíbias de ratos saudáveis com o aumento do tempo de avaliação (Pontes et al., 2015). Os autores relataram que essa superfície teoricamente pode acelerar a osseointegração dos implantes, propriedade essa que pode ser benéfica em condições clínicas desafiadoras.

2. OBJETIVO

Considerando, os desafios abordados na introdução, esse estudo teve como objetivo avaliar a osseointegração de implantes com superfície triplamente ativada (STA) em grupos experimentais submetidos a administração de bifosfonatos por meio de análises biomecânicas.

3.HIPÓTESES

Foram consideradas como hipóteses iniciais deste estudo:

- HO- Implantes com superfície STA não apresentam torque de remoção diferente em relação aos implantes com superfície maquinada instalados em animais controle e/ou submetidos ao desafio com Bisfosfonatos;
- Ha- Implantes com superfície STA apresentam torque de remoção diferente em relação aos implantes com superfície maquinada instalados em animais controle e/ou submetidos ao desafio com Bisfosfonatos;

4. MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo foi inicialmente submetido e aprovado pela Comissão de Ética na utilização de Animais da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) – CEUA-UFU 014-21. Foram utilizados 64 ratos (*Rattus Novergicus*, variação Wistar) com 3 meses de idade, com peso entre 250–300g, mantidos em um ambiente com temperatura ($21\pm 1^\circ\text{C}$), humidade (65-70%), e ciclos de luz (12 horas) controlado. Os animais foram alimentados com ração apropriada e foi oferecido água e ração ad libitum. Esse estudo foi conduzido de acordo com o protocolo ARRIVE para conduta de estudos pré-clínicos.

4.1 Grupos Experimentais

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos com 16 animais cada, divididos de acordo com o tipo de superfície e da condição sistêmica que os animais apresentaram:

- MAQ/CTR – Implantes com superfície maquinada instalados em área de osso nativo em animais controles;
- STA/CTR – Implantes com superfície STA instalados em área de osso nativo em animais controles;
- MAQ/BIF – Implantes com superfície maquinada instalados em área de osso nativo em animais submetidos ao desafio com bisfosfonatos;
- STA/BIF – Implantes com superfície STA instalados em área de osso nativo em animais submetidos ao desafio com bisfosfonatos;

Decorridos 15 e 45 dias após a instalação dos implantes os animais foram eutanasiados por meio de sobredosagem anestésica.

4.2 Tratamento dos Animais

Para aplicação do desafio com os bisfosfonatos, os animais foram submetidos a administração semanal de alendronato de sódio (Novartis Biociências S.A., São Paulo, SP, Brasil) por via subcutânea (1mg/kg/semana) por um mês previamente a instalação dos implantes (Verzola et al., 2015). Os animais dos grupos controles receberam administrações de soro fisiológico semanalmente com o mesmo volume de aplicação do alendronato de sódio. Após o procedimento cirúrgico, tanto a

aplicação do bisfosfonato como a aplicação de soro fisiológico continuaram da mesma maneira até os períodos de eutanásia (15 e 45 dias).

4.3 Procedimento Cirúrgico

Os animais foram anestesiados por uma combinação de Quetamina (Agener União Ltda, São Paulo, SP, Brasil) na dosagem de 8 mg/Kg de massa corporal com Xilazina (Rompum, Bayer S.A., São Paulo, SP, Brasil) na dosagem de 4 mg/Kg de massa corporal. Posteriormente, os animais foram submetidos à tricotomia da região interna das patas posteriores direita e esquerda e foi realizada a antisepsia.



Imagem 01. A- Tecido delicadamente dissecado após a incisão; **B-** Preparação do osso nativo para instalação do implante com uma sequência progressiva de fresas (Dentfix®); **C-** Osso nativo preparado com as medidas correspondentes para instalação do implante; **D-** Instalação do implante com o auxílio de uma chave digital; **E-** Implante instalado; **F-** Sutura.

Uma incisão de aproximadamente 10 mm foi realizada, em planos, sobre a tuberosidade das tíbias. Após dissecção delicada (Imagem 01.A), o osso nativo foi preparado para instalação dos implantes (Imagem 01.B e C) por meio da aplicação

de uma sequência progressiva de fresas (fresa lança -Dentfix®) para acomodar um implante de titânio com 4 mm de altura por 2.2 mm de diâmetro (Dentfix) com superfície maquinada ou STA. Todas as perfurações foram realizadas com auxílio de um motor elétrico, ajustado a 1200 rpm, sob abundante irrigação com solução salina estéril. O implante foi instalado com a ajuda de uma chave digital (Imagem 01.D e E). O tecido foi suturado (Imagem 01.F) por planos 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). Os animais receberam, em dose única, penicilina associada à estreptomicina na dose 0,1 ml/kg de peso (Multibiótico Small, Vitalfarma, São Sebastião do Paraíso, MG, Brasil) e 0.1 ml/kg de peso de cetoprofeno (Ketoflex; Mundo Animal, São Paulo, Brasil) por via intramuscular.

Nos períodos de 15 e 45 dias após os procedimentos cirúrgicos de instalação dos implantes, os animais foram submetidos a eutanásia por aprofundamento da dose de anestésico. As tíbias foram separadas de acordo com o tipo de metodologia a ser aplicada para avaliação de osseointegração de forma aleatória (uma tíbia para análise biomecânica e a outra tíbia para análise microtomográfica e histométrica). Esse trabalho se refere a análise biomecânica. As análises microtomográfica e histométrica serão abordadas em outros trabalhos.

4.4 Avaliação Biomecânica



Imagem 02. A- Torquímetro; **B-** Torquímetro com tíbia em posição.

As tíbias foram estabilizados em uma pequena morsa para permitir a fixação da amostra. Uma chave hexagonal foi conectada tanto no implante como no

torquímetro (Tohnichi, modelo ATG24CN-S -com escala graduada de 0.05 N/cm, medindo a força de 3 a 24 N/cm) e foi realizado um movimento anti-horário com o objetivo de desrosquear o implante (Imagem 02.A e B). O pico máximo necessário para movimentar o implante foi anotado como o valor do torque de remoção (N/cm).

4.5 Análise estatística

O software GraphPad Prism 8.4 (San Diego, CA, USA) foi utilizado para execução da análise estatística desse estudo. Os dados gerados pelas análises biomecânicas foram submetidos ao teste de Normalidade de Shapiro-Wilk para avaliar se os dados se distribuíram de acordo com o teorema da distribuição central. Como o teste de normalidade comprovou a distribuição normal desses dados, o teste de two-way Anova complementado pelo teste de Tukey foi utilizado para a comparação entre os grupos em cada período experimental levando-se em consideração a relação das diferentes superfícies dos implantes e as condições sistêmicas dos animais. O teste t-não pareado foi aplicado dentro de cada grupo para comparação entre os diferentes períodos experimentais. Todos os testes estatísticos deste estudo foram aplicados ao nível de confiança de 95%.

5. RESULTADOS

Foi observado em todos os grupos experimentais um aumento no contra-torque de remoção dos implantes no período de 45 dias em comparação ao período de 15 dias ($p < 0.05$). Também foi notado um maior contra torque de remoção dos implantes com superfície STA instalados em animais CTR em comparação aos implantes MAQ instalados em animais CTR aos 15 dias ($p < 0.001$). Por fim, foi observado um maior contra-torque de remoção de implantes com superfície MAQ instalados em animais BIF em comparação ao mesmo tipo de implantes instalados em animais CTR no período de 15 dias ($p < 0.05$). A tabela 01 e o gráfico 01 expõe os dados de média e desvio padrão provenientes da análise de contra-torque de remoção dos implantes em todos os grupos e períodos experimentais.

Resultados da análise de contra-torque por grupo e por período

Grupos/Períodos	15 dias	45 dias
MAQ-CTR	3.65 ± 0.70	16.17 ± 8.41
STA-CTR	7.40 ± 1.63	24.24 ± 4.08
MAQ-BIF	5.94 ± 2.41	13.04 ± 6.45
STA-BIF	6.28 ± 4.78	21.01 ± 11.97

Tabela 01: Dados de média e desvio padrão provenientes da análise de contra-torque de remoção dos implantes em todos os grupos e períodos experimentais.

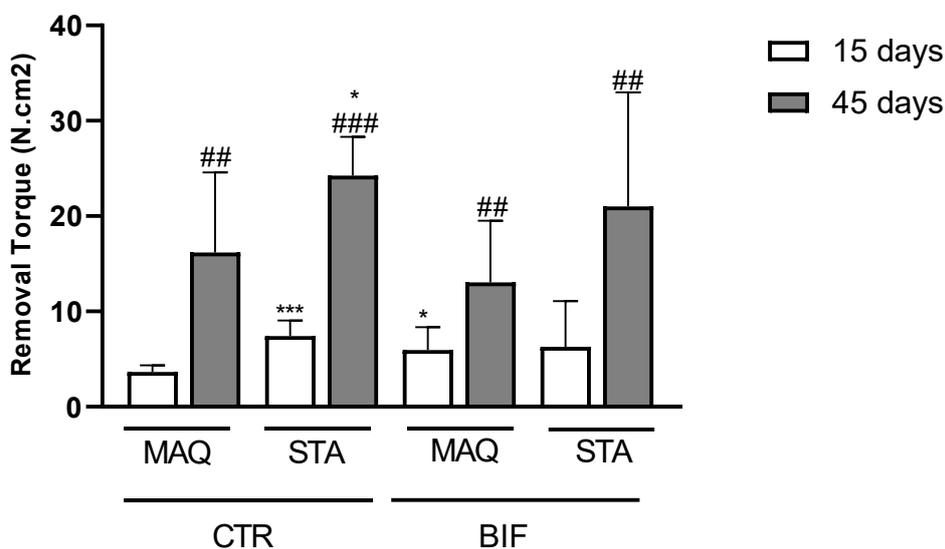


Gráfico 01: Dados de média e desvio padrão provenientes da análise de contra-torque de remoção dos implantes em todos os grupos e períodos experimentais. ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$ – Maior contra torque de remoção do que nos períodos de 15 dias; * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$ – Maior contra torque de remoção do que os implantes do grupo MAQ-CTR aos 15 dias. – Two-way Anova complementado pelo teste de Tukey.

6. DISCUSSÃO

Nos resultados obtidos nesse estudo, os implantes com superfície STA tiveram maior torque de remoção que os implantes de superfície maquinada, em animais controles. Esse achado pode ser explicado pelo fato de que implantes que receberam tratamento de superfície com aplicação de condicionamento ácido apresentam maiores valores de rugosidade superficial. Além disso, a técnica reduz concentrações superficiais de carbono e nitrogênio, e, por outro lado, aumenta a concentração de oxigênio, tornando a tensão de superfície maior que a da superfície maquinada (Pontes et al., 2015). Essas características permitiram, assim, um aumento de contra-torque em implantes STA.

É importante destacar que esse estudo se trata de um trabalho inicial que apresentou algumas limitações importantes como a ausência de análise histológica. Apesar das limitações do estudo, observou-se que os implantes maquinados instalados no grupo submetido ao desafio com bifosfonato resultou em maior contra-torque que implantes com a mesma superfície instalados no grupo controle, no período de 15 dias. A justificativa para esse resultado pode estar relacionada a estabilidade primária do implante, e, a ação dos bifosfonatos como supressores de osteoclastos (Center et al., 2020).

A estabilidade primária está mais relacionada a propriedades como a quantidade e a qualidade óssea da região e a geometria do implante (Lorenzoni et al., 2016). Os osteoclastos, no entanto, têm sua ação voltada para os processos de remodelação óssea, conseqüentemente estão mais relacionados a estabilidade secundária. Nesse sentido, o efeito do uso de BIF não interferiria de forma acentuada na estabilidade primária (15 dias), e sim na estabilidade secundária (45 dias). Entretanto, esse maior travamento dos implantes em animais consumidores de BIF podem estar suportados por tecido ósseo desvitalizado e a análise histológica será necessária para observar esses achados.

Em relação aos implantes STA, não houve diferenças significativas entre os grupos STA-CTR e STA-BIF, em ambos os períodos. Uma vez que o uso de implantes com uma superfície triplamente ativada contribuiu para a aceleração do processo de osseointegração, mesmo em uma condição desafiadora como o uso contínuo de BIF. Na literatura, explica-se a aceleração porque as modificações

realizadas na superfície do implante colaboram para a adesão e a estabilidade do coágulo, guiando o início do processo de osseointegração (Pinotti et al., 2018).

O processo de osseointegração do implante é muito importante para o prognóstico da reabilitação, se insatisfatório há um aumento da susceptibilidade a perda de implantes (Howe et al., 2019). Condições sistêmicas como o uso de bifosfonatos podem contribuir para maior desafio no processo de osseointegração de implantes na cavidade oral, no qual o processo de reparo ósseo seria predominantemente rápido, em condições normais (Prisinoto et al., 2020). A superfície triplamente ativada (STA) poderia acelerar o processo de osseointegração tornando o prognóstico de pacientes consumidores de BIF semelhantes a não consumidores.

Entretanto, mais estudos são necessários para avaliar a ação dos BIF na osseointegração de implantes e a possibilidade do uso da superfície STA como acelerador desse processo. Uma das limitações do presente estudo é que realizou-se apenas a análise biomecânica, e, é importante também realizar outras análises como a Micro tomografia computadorizada (Micro-CT) e análises histológicas para avaliar com mais detalhes a osseointegração. Outra limitação, é que o trabalho comparou apenas a superfície maquinada com a STA, outros tipos de superfície tratadas disponíveis no mercado também devem ser avaliadas em outros estudos.

7. CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a utilização de implantes STA contribuí para um aumento de contra-torque em animais CTR em comparação aos implantes MAQ. No entanto, mais estudos são necessários para comparar o processo de osseointegração de implantes STA e MAQ em conjunto com a administração de BIF.

REFERÊNCIAS

- 1) Moraschini V, Poubel LA, Ferreira VF, Barboza Edos S. Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Mar;44(3):377-88.
- 2) Howe MS, Keys W, Richards D. Long-term (10-year) dental implant survival: A systematic review and sensitivity meta-analysis. *J Dent.* 2019 May;84:9-21.
- 3) Schimmel M, Srinivasan M, McKenna G, Müller F. Effect of advanced age and/or systemic medical conditions on dental implant survival: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2018 Oct;29 Suppl 16:311-330.
- 4) French D, Grandin HM, Ofec R. Retrospective cohort study of 4,591 dental implants: Analysis of risk indicators for bone loss and prevalence of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *J Periodontol.* 2019 Jul;90(7):691-700.
- 5) Ramos LR, Tavares NU, Bertoldi AD, Farias MR, Oliveira MA, Luiza VL, Pizzol TD, Arrais PS, Mengue SS. Polypharmacy and Polymorbidity in Older Adults in Brazil: a public health challenge. *Rev Saude Publica.* 2016 Dec;50(suppl 2):9s.
- 6) Center JR, Lyles KW, Bliuc D. Bisphosphonates and lifespan. *Bone.* 2020 Dec;141:115566.
- 7) Prisinoto NR, Molon RS, Scardueli CR, Spin-Neto R, Marcantonio RAC, Oliveira GJPL. Alendronate Impairs Healing of Calvaria Critical Defects After Bone Graft With Different Bone Substitute Materials. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Dec;78(12):2184-2194.
- 8) Pichardo SEC, van der Hee JG, Fiocco M, Appelman-Dijkstra NM, van Merkesteyn JPR. Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Sep;58(7):771-776.
- 9) Pinotti FE, de Oliveira GJPL, Aroni MAT, Marcantonio RAC, Marcantonio E Jr. Analysis of osseointegration of implants with hydrophilic surfaces in grafted areas: A Preclinical study. *Clin Oral Implants Res.* 2018 Oct;29(10):963-972.
- 10) Barbosa PP, Cruvinel TM, Sakakura CE, Pimentel Lopes de Oliveira GJ, Zuza EC. Primary and Secondary Stability of Implants with Hydrophilic Surfaces in the Posterior Maxilla: A Split-Mouth Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2021 Jul-Aug;36(4):787-792.
- 11) Cummings SR, Santora AC, Black DM, Russell RGG. History of alendronate. *Bone.* 2020 Aug;137:115411.

- 12) Pontes AE, de Toledo CT, Garcia VG, Ribeiro FS, Sakakura CE. Torque Analysis of a Triple Acid-Etched Titanium Implant Surface. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:819879.
- 13) Verzola MH, Frizzera F, de Oliveira GJ, Pereira RM, Rodrigues-Filho UP, Nonaka KO, Orrico SR. Effects of the long-term administration of alendronate on the mechanical properties of the basal bone and on osseointegration. *Clin Oral Implants Res*. 2015 Dec;26(12):1466-75.
- 14) Lorenzoni F, Rodrigues F, Pamato S, Pereira JR. Tratamento de superfície em implantes dentários: uma revisão de literatura. *Revista da Faculdade de Odontologia-UPF*. 2016; 21(1).

ANEXOS

ANEXO I- Certificado de aprovação na Comissão de Ética na utilização de Animais (CEUA)



Universidade Federal de Uberlândia
Comissão de Ética na Utilização de Animais



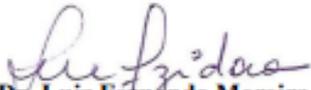
CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado “**Avaliação da osseointegração de implantes com superfície STA em áreas de osso nativo e enxertadas**”, protocolo nº **014/21**, sob a responsabilidade de **Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira** – que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata, para fins de pesquisa científica – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADO** pela COMISSÃO DE ÉTICA NA UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS (CEUA) da UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, em reunião **25 de Junho de 2021**.

(We certify that the project entitled “**Avaliação da osseointegração de implantes com superfície STA em áreas de osso nativo e enxertadas**”, protocol **014/21**, under the responsibility of **Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira** - involving the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata, for purposes of scientific research - is in accordance with the provisions of Law nº 11.794, of October 8th, 2008, of Decree nº 6.899 of July 15th, 2009, and the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA) and it was **approved** for ETHICS COMMISSION ON ANIMAL USE (CEUA) from FEDERAL UNIVERSITY OF UBERLÂNDIA, in meeting of June 25th, 2021).

Vigência do Projeto	Início: 01/08/2021 Término: 31/12/2022
Espécie / Linhagem / Grupos Taxonômicos	Rato heterogênico Wistar
Número de animais	74 animais
Peso / Idade	250g a 300g/ 3 meses
Sexo	Macho
Origem / Local	REBIR
Local onde serão mantidos os animais:	REBIR

Uberlândia, 29 de Junho de 2021.


Prof. Dr. Luiz Fernando Moreira Izidoro
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Comissão de Ética na Utilização de Animais
Coordenador da CEUA
Portaria R Nº 1114/2020