



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**A INTERACÇÃO ENTRE CÉLULAS E BIOMATERIAIS NA INTERFACE  
OSSO/IMPLANTE**

Trabalho submetido por  
**Yanis Nadir Yacine Kettane**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**novembro de 2021**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**A INTERACÇÃO ENTRE CÉLULAS E BIOMATERIAIS NA INTERFACE  
OSSO/IMPLANTE**

Trabalho submetido por  
**Yanis Nadir Yacine Kettane**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor Isabel Barahona**

e coorientado por  
**Prof. Doutor Paulo Maurício**

**novembro de 2021**



## AGRADECIMENTOS

*Ao Instituto Universitário Egas Moniz, pelo ensino abrangente que recebi tanto em teoria como na prática, na clínica.*

*À minha orientadora, a Prof. Doutora Isabel Barahona, bem como o meu co-orientador, o Prof. Doutor Paulo Maurício, pela disponibilidade e o apoio prestados para a realização deste trabalho.*

*À minha mãe pelo seu apoio infalível, os seus conselhos nos momentos de dúvida, a sua gentileza sempre e à sua compreensão.*

*Aos meus amigos, os meus sanchitos, Dania, Dimitri, Estelle e Paul, que tornaram estes anos de estudo em Lisboa inesquecíveis, com o seu bom humor e energia.*

*Aos meus parceiros de Box, Dania e Dimitri, foi sempre um prazer ir à clínica porque eu sabia que eles iriam estar lá. Go Paris.*





## RESUMO

Hoje em dia, os implantes representam um tratamento importante que o profissional deve ser capaz de propor aos seus pacientes.

A história da implantologia está em constante evolução devido aos novos biomateriais que estão a ser desenvolvidos e aos diferentes tratamentos que podem ser realizados na superfície do implante.

Todas estas modificações têm o mesmo objetivo: assegurar que o implante permaneça funcional o máximo de tempo possível sem afetar o conforto ou a saúde do paciente.

Para atingir este objetivo é necessário assegurar uma boa osteointegração, isto é, aceitação do material pelos tecidos e boa ancoragem no osso. Uma boa osteointegração requer uma compreensão dos mecanismos celulares que têm lugar na interface osso-implante. Estes mecanismos complexos ainda não foram todos identificados porque envolvem uma multiplicidade de células e ainda mais, de moléculas.

É, portanto, necessário continuar a investigação neste campo a fim de assegurar uma vida mais longa para os implantes, evitando o risco de peri-implantite e de perda do implante. Esta peri-implantite, como veremos, deve-se a uma modificação do biofilme saudável que se torna patológico e se infiltra nos tecidos que envolvem o implante, levando à perda óssea.

Após uma breve revisão da histologia óssea, o nosso trabalho centrar-se-á nos diferentes materiais utilizados para implantes e, mais importante ainda, nas modificações feitas à superfície do implante. Veremos como estas modificações garantem resultados relativamente bons mesmo em qualidades ósseas inferiores às ótimas.

**Palavras-Chave:** Osteointegração/ Modificação da superfície/Resposta celular/Topografia de implantes



## **ABSTRACT**

Today, the implant represents an important therapy that the practitioner must be able to propose to his patients.

The history of implantology is in constant evolution due to the new biomaterials that are being developed and the different treatments that can be performed on the implant surface.

All these modifications have the same objective: to ensure that the implant remains functional as long as possible without affecting the comfort or health of the patient.

To achieve this goal it is necessary to ensure good osseointegration, i.e. acceptance of the material by the tissues and good anchorage in the bone. Good osseointegration requires an understanding of the cellular mechanisms that take place at the bone-implant interface.

These complex mechanisms have not yet all been identified because they involve a multitude of cells and even more molecules. It is therefore necessary to continue research in this field in order to ensure a longer life for implants by avoiding the risk of peri-implantitis, i.e. rejection of the implant. This peri-implantitis, as we shall see, is due to a modification of the healthy biofilm which becomes pathological and infiltrates the tissues surrounding the implant, leading to bone loss.

After a brief bone histology review, our work will focus on the different materials used for implants and, more importantly, the modifications made to the implant surface. We will see how these modifications ensure relatively good results even in less than optimal bone qualities.

Key-Words: Osteointegration/Surface modification/Cellular response/Implant topography



# ÍNDICE GERAL

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>I. INTRODUÇÃO</i> .....                                                               | 11 |
| <i>II. DESENVOLVIMENTO</i> .....                                                         | 13 |
| II.1 FISILOGIA DO TECIDO ÓSSEO .....                                                     | 13 |
| II.1.2 Morfologia do tecido ósseo Alveolar .....                                         | 15 |
| II.1.3 Remodelação óssea .....                                                           | 18 |
| II.1.4 Remodelação óssea ao nível do implante .....                                      | 21 |
| II.2 PARÂMETROS DE FORMAÇÃO DA INTERFACEOSSO/IMPLANTE.....                               | 22 |
| II.2.1 Definição de Osteointegração.....                                                 | 22 |
| II.2.2 Avaliação da osteointegração .....                                                | 23 |
| II.2.3 Influência do Osso .....                                                          | 26 |
| II.2.4. Influência da forma do implante .....                                            | 34 |
| II.2.5. Influência do tipo de material do implante (titânio puro, ligas, zirconia.)..... | 36 |
| Metais .....                                                                             | 37 |
| Cerâmica.....                                                                            | 38 |
| II.2.6. Os diferentes estados da superfície do implante .....                            | 39 |
| 1. Superfícies gravadas .....                                                            | 41 |
| 2. Superfície de dupla gravação .....                                                    | 41 |
| 3. Superfícies revestidas com Hidroxiapatite.....                                        | 41 |
| 4. Implantes Jateados com areia e Superfícies gravadas (SLA e SLA modificado).....       | 43 |
| 5. Superfícies oxidadas.....                                                             | 43 |
| II.3 A INTERFACE OSSO/IMPLANTE .....                                                     | 44 |
| II.3.1 Neoformação óssea na interface .....                                              | 45 |
| II.3.2 Mineralização da interface osso/implante .....                                    | 46 |
| II.3.3 Colonização celular da superfície do implante .....                               | 48 |
| II.3.4. Função dos factores de crescimento .....                                         | 49 |
| II.3.5. Adsorção e papel das proteínas .....                                             | 50 |
| II.4 EFEITO FISIOMECÂNICO DA CARGA E O SEU IMPACTO NO<br>COMPORTAMENTO CELULAR.....      | 51 |
| II.4.1 Carga imediata.....                                                               | 51 |
| II.4.2 Remodelação óssea após carga sobre o implante .....                               | 53 |

|        |                                                                                            |    |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| II.5   | COMPARAÇÃO ENTRE PERI-IMPLANTITE E PERIODONTITE E INFLUÊNCIA DO ESTADO DE SUPERFÍCIE ..... | 53 |
| II.5.1 | Microbiologia da peri-implantite e da periodontite .....                                   | 53 |
| II.5.2 | Factores de risco .....                                                                    | 55 |
| II.5.3 | Evolução da peri-implantite .....                                                          | 57 |
| II.5.4 | Terapia e influência da superfície .....                                                   | 58 |
| III.   | CONCLUSÃO.....                                                                             | 61 |
| IV.    | BIBLIOGRAFIA .....                                                                         | 63 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1: Células Ósseas (adaptado de Tecidos mesenquimais, 2012). .....                                                                                                                                                      | 13 |
| Figura 2:Histologia do Osso Trabecula (adaptado de Osso cortical, osso trabecular. Biomecânica dos Tecidos, MEBiom, IST - PDF Download grátis, 2018).....                                                                     | 16 |
| Figura 3:Histologia do Periodonto ( Anatomia Dental 2018).....                                                                                                                                                                | 17 |
| Figura 4:Estágio de osteointegração do implante (Insua et al., 2017). .....                                                                                                                                                   | 23 |
| Figura 5:Avaliação em Micro-CT da osteointegração (Anders Palmquist, 2018b).....                                                                                                                                              | 24 |
| Figura 6:Avaliação em Microscopia óptica da osteointegração (Anders Palmquist, 2018b). .....                                                                                                                                  | 25 |
| Figura 7:Classificação de qualidade óssea (Esposito et al., 1998).....                                                                                                                                                        | 27 |
| Figura 8:Classificação de Misch da densidad ossea (Themes, 2015). .....                                                                                                                                                       | 28 |
| Figura 9:Distribuição da densidade óssea na maxila (superior) e mandíbula (inferior) de acordo com a classificação Misch (Themes, 2015). .....                                                                                | 29 |
| Figura 10: Classificação de reabsorção Ossea (adaptado de Ribeiro-Rotta et al., 2010).....                                                                                                                                    | 30 |
| Figura 11:Na esquerda implante cilíndrico roscado ou em formato cônico (Alghamdi, 2018). .                                                                                                                                    | 35 |
| Figura 12:Esquema da interface osso-implante (a) imediatamente após a cirurgia (b) durante o período de remodelação óssea (formação de recém-formados osso) e (c) após a conclusão da osteointegração (Gao et al., 2019)..... | 44 |



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ADN – Ácido Desoxirribonucleico  
BD – Densidade óssea  
BIC – Contacto ósseo/implante  
BMD – Densidade óssea mineral  
BMP– Proteína óssea morfogenética  
BSP–Sialoproteína óssea  
FBM – Fração óssea mineralizada  
FGF–Fator de crescimento dos fibroblastos  
TGF–Fator de crescimento transformante  
IFN – Interferão  
IGF–Fator de crescimento semelhante à insulina  
IL – Interleucinas  
M-C SF–Fator estimulante de colónias de macrófagos  
MEC – Matriz extra-celular  
ODF/RANKL– ligando do recetor ativador do fator nuclear  $\kappa$ B  
OPG–Osteoprotegerina  
OPN– Osteopontina  
Pg – Prostaglandina  
PMN–Neutrófila polimorfonuclear  
PTH–Hormona Paratiroideia  
RUN–Fator de transcrição de diferenciação do osteoblasto  
SLA– do inglês Sandblasted, large grit, acid-etched  
TNF–Fator de necrose tumoral  
VEGF – Fator de crescimento vascular endotelial



## I. INTRODUÇÃO

As modificações na topografia e na composição química da superfície dos implantes dentários são as principais modificações que permitem alterar o ambiente em que as células vão crescer permitindo melhorar ou acelerar a osteointegração (Anders Palmquist, 2018).

Têm sido testadas várias modificações. Muitas vezes, modificações físicas e químicas são testadas na mesma superfície do implante. O objetivo desta tese é listar as diferentes modificações realizadas e avaliar a sua contribuição para a osteointegração, bem como seu impacto no comportamento celular tanto na fase de cicatrização óssea como durante os processos patológicos como a peri-implantite (Anders Palmquist, 2018).



## II. DESENVOLVIMENTO

### II.1 FISIOLOGIA DO TECIDO ÓSSEO

#### II.1.1 Histologia do tecido ósseo nos maxilares superior e inferior

##### (a) As células

O tecido ósseo contém 4 tipos de células: as células marginais osteoprogenitoras, os osteoblastos, os osteócitos responsáveis pela formação do osso e os osteoclastos multinucleados que são células gigantes que reabsorvem o osso (Daniel Seigneurin, 2011).

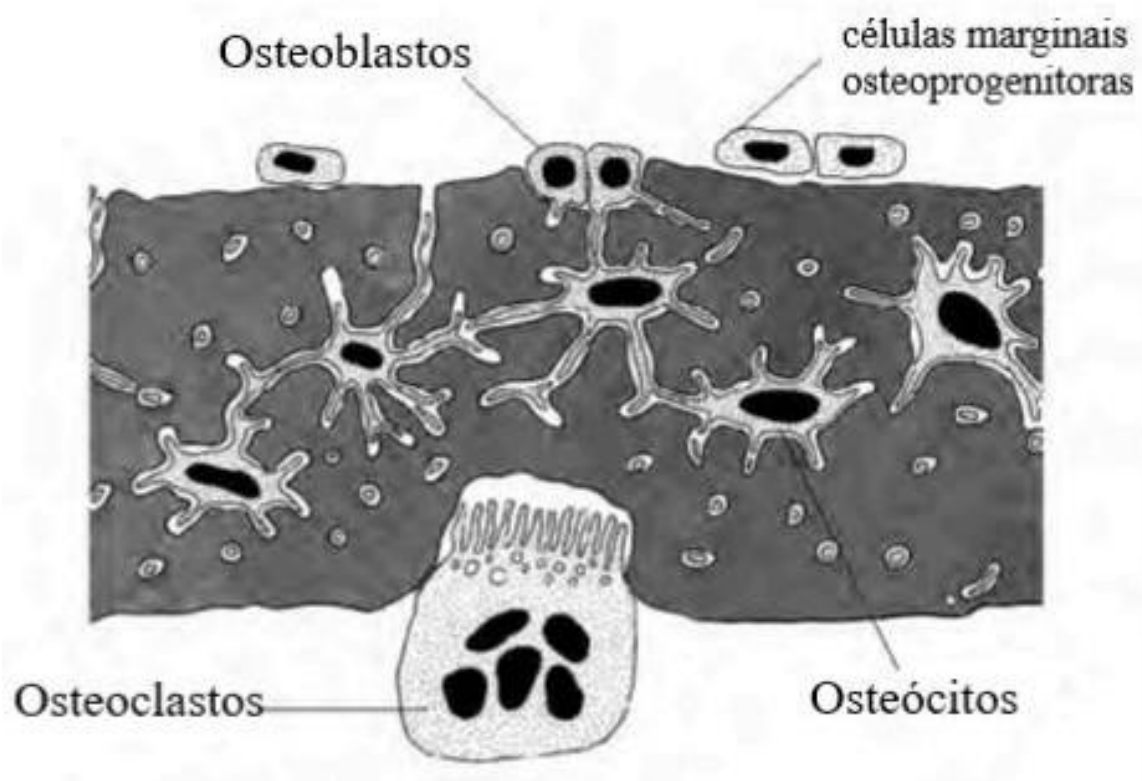


Figura 1: Células Ósseas (adaptado de Tecidos mesenquimais, 2012).

(a) Osteoblastos

Estas células são cúbicas, osteoformadoras e encontram-se nas superfícies externa e interna do tecido ósseo em crescimento. Elas estão envolvidas na biossíntese da maioria dos componentes da matriz extra celular (MEC) (Daniel Seigneurin, 2011).

(b) Osteoclastos

Quando ativado, o osteoclasto aumenta o seu número de lisossomas e torna-se altamente polarizado. A reabsorção começa com a adesão do osteoclasto, através de sua borda de escova apical, ao trabéculo ósseo, com a formação de uma bolsa selada na qual o osteoclasto liberta iões  $H^+$  que levam à dissolução da fase mineral do tecido ósseo. Segue-se a digestão da matriz de colagénio por enzimas lisossomais como a catepsina K e as metaloproteases da matriz libertadas por exocitose. O osso reabsorvido deixa então uma lacuna de reabsorção, a lacuna da Howship.(Daniel Seigneurin, 2011)

(c) Osteócitos

São osteoblastos com maior grau de diferenciação, incapazes de se dividir, inteiramente cercados por MEC de osso mineralizado. Os osteócitos estão localizados em compartimentos (osteoplastos) dos quais emergem os canalículos, que correspondem a extensões citoplasmáticas, que são finas, numerosas, mais ou menos longas, e conectadas por junções comunicantes. Os osteócitos, com capacidade limitada de síntese e reabsorção, participam na manutenção da matriz óssea e contribuem para a homeostase da calcemia (Daniel Seigneurin, 2011).

(d) As células marginais osteoprogenitoras

As células marginais são células estaminais, pouco diferenciadas, em repouso, que se podem tornar osteoblastos ativos.(Daniel Seigneurin, 2011)

*(b) A Matriz extra-celular*

A MEC do osso é composta por uma parte orgânica e uma fase mineral. A parte orgânica contém colagénio do tipo I que representa 90% da matriz orgânica, sendo o restante composto de proteoglicanos, osteopontina, osteonectinas, osteocalcina, sialoproteínas ósseas e

tromboespondinas. A parte orgânica da MEC também contém citocinas e fatores de crescimento, secretados pelos osteoblastos, que desempenham um papel fundamental na regulação da remodelação óssea e na mineralização da MEC. A fase mineral corresponde a uma quantidade significativa de sais minerais, em particular uma forma cristalizada de fosfato de cálcio, chamada hidroxiapatita.(Daniel Seigneurin, 2011)

### II.1.2 Morfologia do tecido ósseo Alveolar

Todos os ossos do corpo são constituídos por dois tipos de osso, osso cortical e ossomedular. O osso cortical é a parte densa e mais resistente enquanto que o osso medular, composto de trabéculas, é mais vascularizado e permite uma circulação mais fácil das células (Hauteville, 2018).

#### (1) Osso Cortical

O osso cortical representa 80% do esqueleto e forma a parede externa de todos os ossos. O osso cortical é um envelope resistente composto de osteões cilíndricos de 200 a 300 µm de diâmetro. Cada osteão é composto de lamelas concêntricas e está centrado num canal chamado Havers. Os canais de Havers ligam-se através de canais transversais chamados canais de Volkmann (Figura 3) (Serge Nataf, 2018).

#### (2) Osso Medular

O tecido ósseo medular unifica os alvéolos entre as paredes dos corticais. Este osso trabecular consiste em duas fases distintas (figura 4):

- Trabéculas ósseas: São lamelas irregulares dispostas de forma aleatória.
- Líquido intersticial: as trabéculas ósseas estão embutidas num fluido viscoso, que é uma mistura de tecido sanguíneo, adipócitos e colágeno (Serge Nataf, 2018).

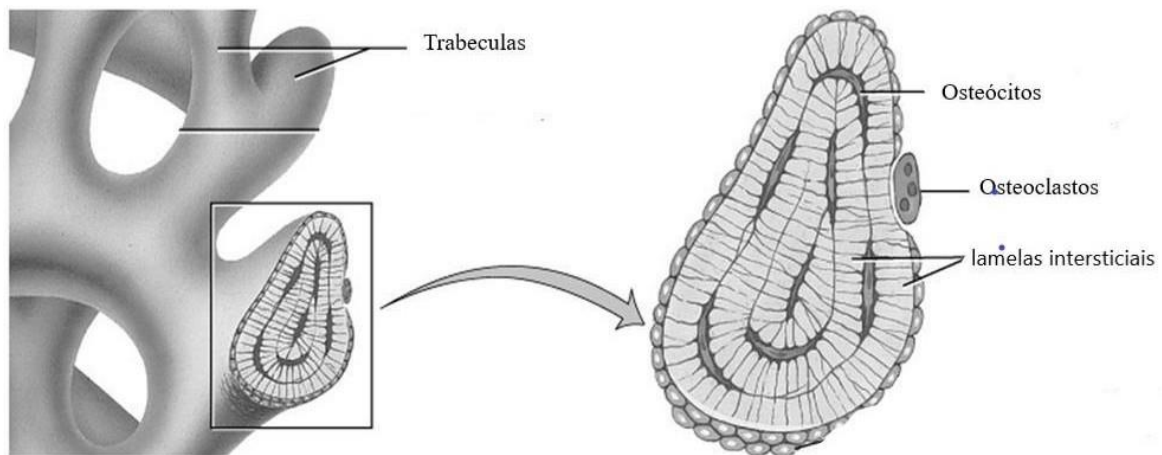


Figura 2: Histologia do Osso Trabecula (adaptado de Osso cortical, osso trabecular. Biomecânica dos Tecidos, MEBiom, IST - PDF Download grátis, 2018).

O osso alveolar circunda o dente - a sua forma é moldada pela raiz do dente. Todo o osso é rodeado por uma camada mais calcificada chamada osso cortical. O osso alveolar tem dois corticais (Hauteville, 2018).

- A cortical interna à volta do dente chamado lâmina dura, devido aos muitos orifícios que o perfuram para deixar passar as fibras do ligamento periodontal, nervos e vasos,
- A cortical exterior, coberto por uma camada fibrosa aderente à gengiva, chamada lâmina própria (Hauteville, 2018).

O osso mais profundo é menos calcificado, menos duro, mais vascularizado e é chamado de osso medular. Ao nível dos dentes há o osso medular nos septos inter-dentários e inter-radiculares. As trabéculas podem ser visíveis radiograficamente e são mais ou menos numerosas dependendo da oclusão do dente e da posição do dente na arcada.

Do exterior para o interior do osso maxilar, podemos distinguir diversas camadas:

- Periosto □ Esta é uma membrana esbranquiçada e fibrosa que cobre a superfície externa do osso a que adere (K. Chabil, 2021).
- Cortical Externa □ Forma um envelope contínuo que consiste em osso compacto. O cortical externo é mais espesso no lado palatal ou lingual do que no lado vestibular (K. Chabil, 2021).

- Camada intermédia □ constituído por osso medular que, por sua vez, contém espaços medulares. A sua quantidade é variável; é menos importante na mandíbula do que na maxila (K. Chabil, 2021).
- Cortical interna □ É descontínuo (presença de canais de VOLKMAN permitindo a passagem de elementos vasculo-nervosos). Permite a ancoragem de fibras dos ligamentos chamadas ao seu nível: fibras SHARPEY. Radiologicamente é chamada Lâmina dura, é manifestada por uma imagem rádio-opaca que envolve as raízes dentárias (K. Chabil, 2021).
- Ligamento periodontal □ Tecido conjuntivo denso que envolve a raiz dos dentes e que se situa entre o cemento e o cortical interno do osso alveolar (Figura 4) (K. Chabil, 2021).
- Cimento □ Tecido conjuntivo mineralizado, cobrindo as superfícies radiculares e por vezes pequenas porções cervicais da coroa dentária. O cimento está ligado à dentina de raiz e faz parte do periodonto profundo (K. Chabil, 2021).



Figura 3: Histologia do Periodonto (Anatomia Dental 2018).

Há sempre um espaço entre o dente e o osso alveolar, que pode ser visto no raio-X. Este espaço permite que o dente seja fisiologicamente móvel. O seu desaparecimento leva a uma anquilose. (K. Chabil, 2021).

### II.1.3 Remodelação óssea

Para compreender a cicatrização do osso em redor de um implante imediatamente após a inserção e nos meses seguintes, explicaremos as fases desta remodelação. Este processo complexo envolve diferentes células, numerosos factores reguladores, hormonas e citocinas (Liza J.Raggatt, 2010).

A remodelação óssea é um mecanismo que permite:

- adaptar o esqueleto ao seu ambiente mecânico, o que reduz o risco de fraturas. No caso de um implante, por exemplo, é o mecanismo envolvido na neoformação do osso em torno do implante.
- a renovação e a reparação do tecido ósseo.

A remodelação ocorre no nível de uma estrutura definida chamada BMU, que é uma unidade multicelular básica. Dentro da BMU, as células atuam de forma sequencial e acoplada:

- Os osteoclastos reabsorvem o osso antigo.
- Os osteoblastos produzem uma matriz osteóide que posteriormente mineralizará.

A ligação entre estes dois eventos é a base do conceito de remodelação. A taxa de formação de BMU é maior no osso medular do que no osso cortical; assim, o osso medular em humanos renova-se 5 a 8 vezes mais rapidamente do que o osso cortical (Jean-Marie Delaisse, 2020).

Esta remodelação ocorre em quatro fases: Ativação, Reabsorção, Inversão e Formação, que formam um ciclo. Um ciclo de remodelação dura cerca de 4 meses em adultos, sendo a fase de formação mais longa do que a fase de reabsorção. (Liza J.Raggatt, 2010)

### II.1.3.1. *Fatores e mecanismos que desencadeiam a diminuição do tecido ósseo no maxilar*

#### *1. Fase de ativação*

A superfície óssea é normalmente delimitada por células marginais que impedem o acesso dos osteoclastos à MEC óssea. Sob a ação de fatores osteorreabsorventes (hormona paratiroide ou PTH, vitamina D3 e prostaglandina Pg E2), as células marginais retraem-se permitindo a passagem dos osteoclastos, que podem aderir à matriz óssea. O influxo de osteoclastos é promovido pela proliferação dos seus precursores medulares sob o efeito de várias moléculas, nomeadamente o M-CSF. Os osteoclastos resultam da fusão de pré-osteoclastos derivados de precursores mononucleares. Estes, resultam da diferenciação de monócitos sob a ação de M-CSF secretada pelos osteoblastos, nomeadamente em resposta à vitamina D3 e PTH (Marc Bert, 2021; Baron, 2001).

Os osteoblastos também são essenciais para a diferenciação dos precursores osteoclásticos em pré-osteoclastos, depois em osteoclastos e finalmente em osteoclastos ativos. Este programa de diferenciação depende essencialmente de 3 moléculas: ODF ( Fator de diferenciação dos osteoclastos), OPG (osteoprotegerina) e RANK (receptor doativador nuclear kappa B) (Marc Bert, 2021; Baron, 2001).

O ODF, localizado na membrana plasmática dos osteoblastos, pode ligar-se a OPG, secretada pelos osteoblastos, ou a RANK, um recetor localizado na membrana dos precursores osteoclásticos. A ligação ODF/RANK estimula a diferenciação osteoclástica enquanto a ligação ODF/OPG a inibe (Marc Bert, 2021 ; Baron, 2001).

#### *2. Fase de reabsorção*

Cada osteoclasto que se torna ativo liga-se à matriz no local de reabsorção e a reabsorção da matriz começa. Isto ocorre em duas etapas sucessivas:

- 1) dissolução da fase mineral pela acidificação do compartimento (lacuna) de reabsorção,
- 2) degradação da matriz orgânica sob a ação de enzimas proteolíticas lisossomais.

A formação de um anel de selagem periférico permite o isolamento da lacuna de digestão (ou Howship gap) entre a membrana do osteoclasto e a superfície óssea.

O domínio apical da membrana plasmática do osteoclasto que forma o teto da lacuna de digestão adquire uma morfologia em escova onde se encontram bombas de prótons. A passagem dos prótons  $H^+$  provoca a acidificação induzindo a dissolução da fase mineral da MEC na base da lacuna de digestão (Marc Bert, 2021; Jean-Marie Delaisse, 2014).

É também ao nível da borda da escova dos osteoclastos que os numerosos lisossomas da célula libertam o seu conteúdo enzimático (hidrolases ácidas e em particular fosfatase ácida, catépsina, collagenases, metaloproteinases) destinado a digerir os constituintes orgânicos da MEC óssea. A morfologia dos osteoclastos reflete seu grau de ativação: vitamina D e PTH, que estimulam a atividade dos osteoclastos, aumentam a sua borda em escova, enquanto a calcitonina e o Pg E2, que inibem sua atividade, diminuem a borda em escova (Marc Bert, 2021; Jean-Marie Delaisse, 2014).

#### *II.1.3.2 Fatores e mecanismos que desencadeiam o aumento do tecido ósseo no maxilar*

##### *3. Fase de inversão*

Quando os osteoclastos terminam de escavar uma lacuna, eles morrem por apoptose e são substituídos por macrófagos que alisam o fundo da lacuna (Marc Bert, 2021).

##### *4. Fase de formação*

Compreende 2 etapas, durante as quais os osteoblastos desempenham um papel importante:

- 1) A produção de MEC pelos osteoblastos,
- 2) A mineralização de MEC.

A produção de MEC está ligada à proliferação e ativação de osteoblastos. Quando a reabsorção óssea está completa, as células osteoprogenitoras presentes no fundo da lacuna dividem-se e diferenciam-se em osteoblastos. Estes osteoblastos sintetizam uma nova MEC (tecido

osteóide), ainda não mineralizada, que preenche a lacuna (Marc Bert, 2021; Hadjidakis & Androulakis, 2006).

Várias hormonas, incluindo estrogénios, andrógenos e vitamina D, estimulam a produção de matriz óssea. Muitos fatores de crescimento secretados por osteoblastos, armazenados na matriz óssea e depois são libertos na forma ativa durante a reabsorção, agem na mesma direção: FGF2, TGF $\beta$ , IGF e BMPs (Proteína óssea morfogenética). As BMP desempenham um papel essencial na osteogénese através de efeitos combinados no recrutamento, proliferação e diferenciação dos precursores dos osteoblastos. Em humanos, identificaram-se 8 genes que codificam 8 BMP (Marc Bert, 2021; Jean-Marie Delaisse, 2014; Hadjidakis & Androulakis, 2006).

As BMP pertencem à superfamília TGF- $\beta$ . Em oposição, IL1 e TNF-alfa inibem a produção de matriz óssea pelos osteoblastos (Marc Bert, 2021; Hadjidakis & Androulakis, 2006).

A mineralização ocorre, numa segunda etapa na junção entre o tecido osteóide e o tecido mineralizado. Os osteoblastos produzem vesículas matriciais, reservatórios de fosfatases alcalinas e iões que, quando libertados no meio extracelular, iniciam a mineralização do tecido osteóide, promovendo o aumento das concentrações locais de iões de cálcio e fosfato (Marc Bert, 2021; Hadjidakis & Androulakis, 2006).

A osteocalcina aumenta a concentração local de cálcio extracelular que se liga ao tecido osteóide. A vitamina D3 desempenha um papel importante na promoção da absorção intestinal do cálcio e na sua ligação aos ossos. A deficiência de vitamina D3 leva a um aumento da secreção de PTH, que provoca a desmineralização dos ossos, que ficam sem cálcio e fósforo. (Marc Bert, 2021; Hadjidakis & Androulakis, 2006).

#### II.1.4 Remodelação óssea ao nível do implante

As células ósseas são recrutadas a partir da corrente sanguínea. Portanto, é essencial ter uma rede vascular adequada no local onde se vai colocar um implante. A cicatrização óssea requer “stress” mecânico. No entanto, se for demasiado, levará a uma falha na osteointegração, resultando em fibrointegração (Duyck et al., 2001).

Esta remodelação à volta do implante depende do tipo de osso. Um implante colocado no osso cortical tem um contacto demasiado próximo com o osso e a remodelação do osso é lenta. Ocorre no prazo de três meses, enquanto que no osso medular demora duas semanas. Deve primeiro passar por uma fase de reabsorção local para que os osteoblastos possam expressar o seu fenótipo, ou seja, fazer tecido ósseo (Insua et al., 2017).

A remodelação no osso medular passa por quatro fases: formação do coágulo, formação da rede de fibrina, primeira aposição óssea e finalmente osteointegração (Insua et al., 2017).

## II.2 PARÂMETROS DE FORMAÇÃO DA INTERFACE OSSO/IMPLANTE

### II.2.1 Definição de Osteointegração

Uma das primeiras definições de osteointegração foi feita por Albrektson e Jacobson em 1987, em que definiram a osteointegração como "Um processo pelo qual, clinicamente, a fixação rígida assintomática de material aloplástico é alcançada e mantida no osso durante a carga funcional" (Albrektsson & Jacobsson, 1987).

O processo de osteointegração, ou seja, a cicatrização óssea peri-implantar, pode ser subdividida em três fases (ver Figura 4):

- Fase a: Formação de um coágulo de sangue numa cavidade selada entre o osso e o implante. Apesar da preparação cirúrgica atraumática, uma zona de necrose periférica de cerca de 1 mm ao redor do implante está sistematicamente presente.
- Fase b: neoformação óssea substituindo o coágulo de sangue. Desenvolvimento de um osso imaturo, não mineralizado, do tipo trabecular.
- Fase c: Remodelação óssea que dura vários meses, levando à formação de osso lamelar maduro (Figura 5)(Anders Palmquist, 2018b).

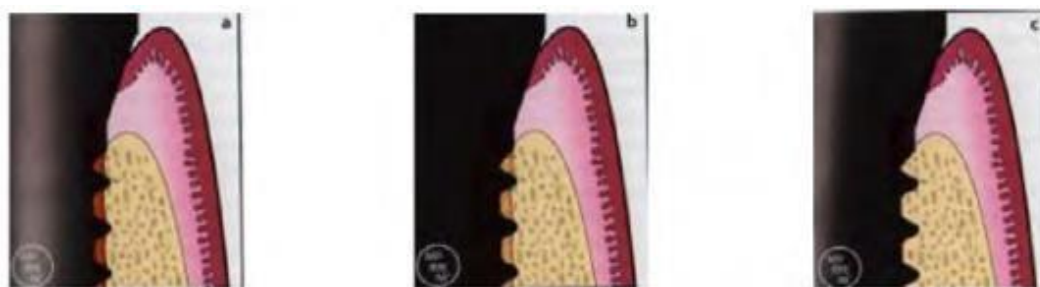


Figura 4: Estágio de osteointegração do implante (Insua et al., 2017).

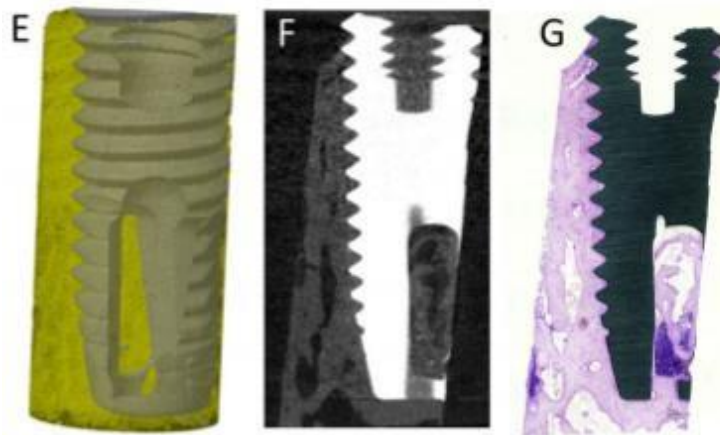
## II.2.2 Avaliação da osteointegração

Há uma variedade de técnicas que podem ser utilizadas para avaliar a osteointegração, nesta secção vamos analisar as principais atualmente utilizadas:

### ***Microtomografia computadorizada (Micro-CT)***

Micro-CT é uma técnica onde é necessária uma preparação mínima da amostra e está a emergir no campo da osteointegração para estudar a interface osso-implante (Figura 5). A técnica oferece uma rápida aquisição de dados, gerando resultados sem a necessidade de preparação de amostras que é geralmente necessária para a histologia. A maior vantagem do micro-CT sobre a histomorfometria (estudo quantitativo da organização e estrutura de um tecido por análise de imagens obtidas ao microscópio) é que as medições morfométricas podem ser realizadas em 3D em vez de se ter uma secção histológica representativa de cada amostra. Além disso, as imagens de micro-CT podem ser diretamente correlacionadas com a histologia através da localização da secção histológica no conjunto de dados do micro-CT (Anders Palmquist, 2018b; Al-Ekrish & M.Ekram, 2011).

No entanto, as diferenças de densidades do implante metálico e do tecido biológico comprometem a análise na região perto da superfície do implante (Anders Palmquist, 2018b).



*Figura 5: Avaliação em Micro-CT da osteointegração (Anders Palmquist, 2018b).*

### **Microscopia Óptica**

O *Gold Standard* na investigação de biomateriais é a avaliação da resposta dos tecidos aos biomateriais utilizando microscopia ótica simples, onde tanto a histomorfometria quantitativa como a histologia qualitativa podem ser realizadas. A histologia qualitativa permite uma descrição detalhada do estado dos tecidos, da maturidade e da presença de células tais como diferentes células ósseas (osteoblastos, osteoclastos e osteócitos), células adiposas, células sanguíneas, células inflamatórias e células gigantes multinucleadas, bem como a morfologia geral e, em certa medida, a estrutura e o alinhamento dos tecidos. Um fator limitante é a preparação da amostra, onde é preferível uma secção de espessura de uma única célula. Além disso, as etapas de fixação e desidratação devem ser otimizadas a fim de evitar a retração que causa grandes artefactos especialmente em áreas não mineralizadas (Anders Palmquist, 2018b).

A morfologia do tecido em associação com a superfície do implante, orientação lamelar óssea e alinhamento das lacunas de osteócitos, bem como a presença de osteócitos nas lacunas, pode ser avaliada (Figura 6). A remodelação óssea é frequentemente observada tanto perto como longe da superfície do implante, onde os osteoblastos são frequentemente co-localizados com osteoclastos, bem como o fornecimento de sangue. A frente de mineralização (e, portanto, a direção da formação óssea) e a incorporação de osteócitos diferenciados pode ser observada (Anders Palmquist, 2018b).

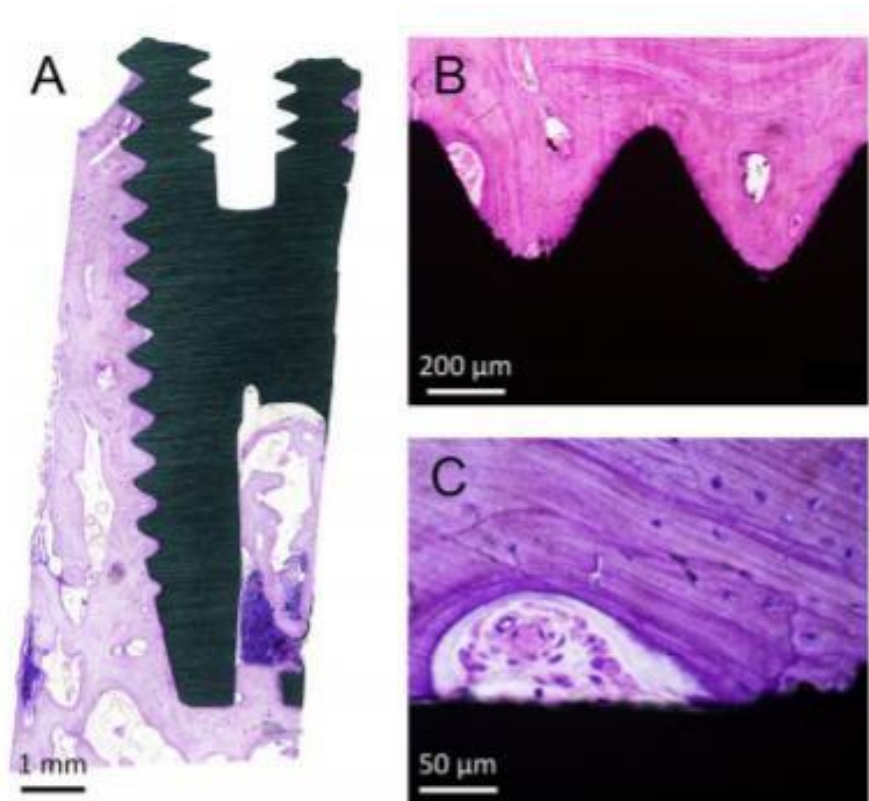


Figura 6: Avaliação em Microscopia óptica da osteointegração (Anders Palmquist, 2018b).

## Espectroscopia Raman

A espectroscopia raman está a ser cada vez mais utilizada no campo dos biomateriais, como uma ferramenta versátil que requer uma preparação mínima das amostras, é rápida e minimamente destrutiva (Morris, Michael D & Mandair, Gurjit S., 2011; *What is Raman Spectroscopy ?*, 2018).

Tem sido utilizada para caracterização de materiais, avaliação da matriz extracelular formada *in vitro*, bem como a composição molecular do tecido ósseo antes e depois da incorporação de resina e é considerada para avaliar a qualidade óssea. A imagem confocal Raman permite o mapeamento 2D e 3D da composição em resolução submicrométrica, e tais dados podem ser facilmente correlacionados com outras técnicas de imagem (Morris, Michael D & Mandair, Gurjit S., 2011; *What is Raman Spectroscopy?*, 2018).

## **Microscopia Electrónica de Varrimento (SEM)**

A microscopia eletrônica de varrimento (SEM) é uma técnica versátil e relativamente fácil de usar que permite a obtenção de imagens de alta resolução associadas a análises químicas. Diferentes fenómenos de contraste podem ser utilizados para realçar diferentes aspetos (Anders Palmquist, 2018b; K.D.Vernon-Parry, 2000).

Os mais utilizados são os modos de electrões secundários (SE-SEM) e de electrões retrodifundidos (BSE-SEM) (K.D.Vernon-Parry, 2000).

Em muitos aspetos, a BSE-SEM fornece uma imagem do tecido mineralizado semelhante à da histologia, onde a morfologia do tecido, grau de mineralização e alinhamento dos osteócitos podem ser diretamente visualizadas, para além de mostrar detalhes nas zonas de remodelação com incorporação de osteócitos e o aspeto granular da frente de mineralização (Anders Palmquist, 2018b).

### **II.2.3 Influência do Osso**

#### *II.2.3.1. Qualidade e Quantidade Ossea*

A qualidade óssea engloba outros fatores para além da quantidade óssea, tais como a arquitetura e a orientação tridimensional da trabécula, e as propriedades da matriz. Foi demonstrado que a qualidade e quantidade de osso disponíveis no local do implante são fatores locais muito importantes para determinar o sucesso dos implantes dentários (Sakka, Salah & Coulthard, Paul, 2009; Drage et al., 2007; Lindh et al., 2004).

A taxa de sucesso obtida com implantes dentários depende em grande medida do volume e da qualidade do osso circundante. Por conseguinte, é importante conhecer a quantidade e a qualidade do osso dos maxilares ao planear o tratamento com implantes (Ayse Gulsahi, 2011; Lindh et al., 2004).

Um estudo realizado em 2010 no Brasil para avaliar os sistemas de classificação óssea mais utilizados pelos especialistas em implantes deu os seguintes resultados :

As unidades de medida mais utilizadas pelos profissionais foram as classes I, II, III e IV (94%), que correspondem às classificações sugeridas por Lekholm e Zarb; alta e

baixa densidade (22%); D1, D2, D3 e D4 (19%), como sugerido por Misch. E finalmente as classes A, B, C, D e E (11,8%) (Al-Ekrish et al., 2018; R.F. Ribeiro-rotta & a. c. Pereira, 2010).

### *Qualidade Ossea*

Dois tipos de classificação podem ser indicados para avaliar a qualidade óssea, a classificação Lekholm e Zarb (I, II, III, IV ou 1, 2, 3, 4) e a classificação Misch (D1, D2, D3, D4). Os dois não são mutuamente exclusivos pois a escolha da classificação depende principalmente das preferências do dentista.

A qualidade óssea é dividida em quatro grupos de acordo com a proporção e estrutura dos tecidos ósseos compacto e medular: grupos 1-4 ou tipo I a IV (Figura 7) (Ribeiro-Rotta et al., 2010).

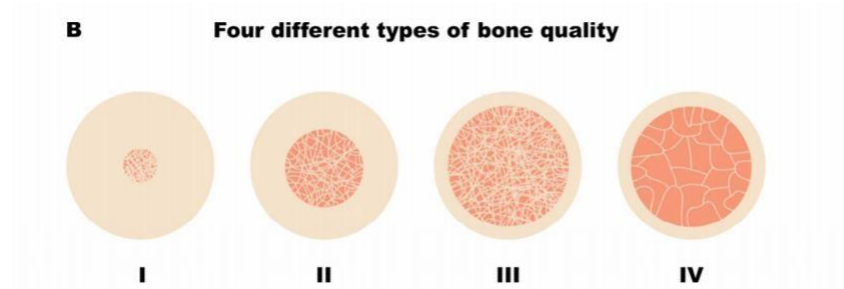


Figura 7: Classificação de qualidade óssea (Esposito et al., 1998).

- O osso tipo I é o menos vascularizado e o mais homogêneo
- Tipo II tem uma camada cortical espessa que envolve um osso medular denso
- Tipo III tem uma camada cortical fina que envolve um osso medular denso
- Tipo IV tem uma camada cortical muito fina e trabéculas pouco densas e é geralmente visto como sendo incapaz de suportar um implante (Bruno Ramos Chrcanovic & Tomas Albrektsson, 2017).

Misch, em 1990, desenvolveu a seguinte categorização baseada na densidade óssea (Figura 8).

- D1: osso cortical denso (por exemplo, sínfise do queixo)
- D2: Cume espesso constituído por osso cortical denso (osso cortical poroso à volta do medular com grandes trabéculas).
- D3: Cume ósseo fino constituído por osso cortical poroso que envolve o osso trabecular com trabéculas finas e espaçadas.
- D4: Osso medular com trabéculas finas.

| BONE DENSITY | DESCRIPTION                              | TACTILE ANALOGUE  | TYPICAL ANATOMIC LOCATION                          | HOUNSFIELD UNITS |
|--------------|------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------|------------------|
| D1           | Dense cortical                           | Oak/maple         | Anterior mandible                                  | >1250            |
| D2           | Porous cortical & coarse trabecular      | White pine/spruce | Anterior and posterior mandible, anterior maxilla  | 850–1250         |
| D3           | Porous cortical (thin) & fine trabecular | Balsa wood        | Posterior mandible, anterior and posterior maxilla | 350–850          |
| D4           | Fine trabecular                          | Styrofoam         | Posterior maxilla                                  | 150–350          |

*Figura 8: Classificação de Misch da densidad ossea (Themes, 2015).*

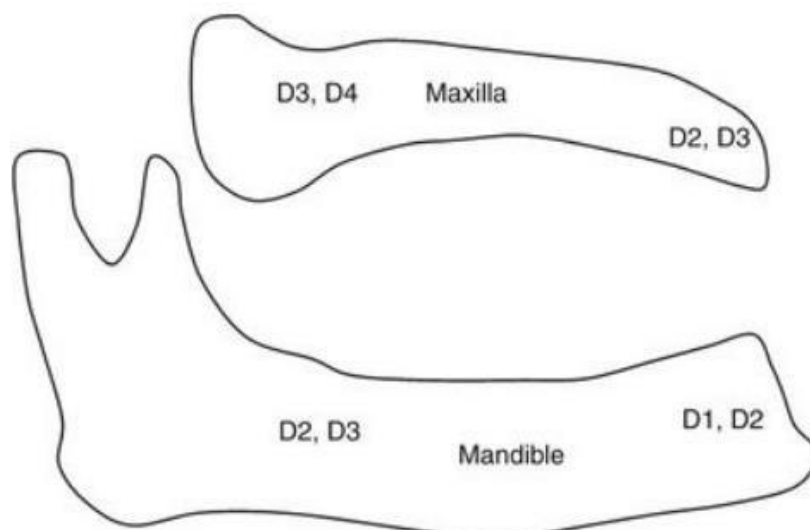


Figura 9: Distribuição da densidade óssea na maxila (superior) e mandíbula (inferior) de acordo com a classificação Misch (Themes, 2015).

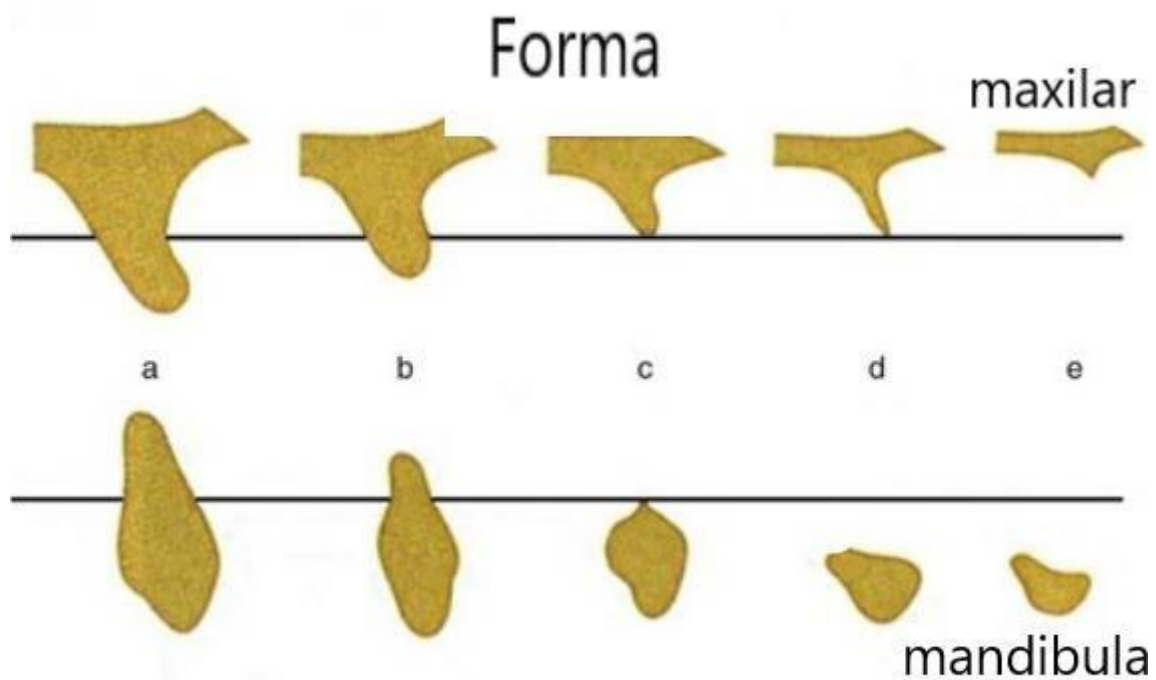
#### *Distribuição da densidade óssea de acordo com a zona maxilar*

1. A região anterior da maxila (do segundo pré-molar ao segundo pré-molar), normalmente tem osso D3, mas nalguns casos pode ter qualidade óssea D2.
2. A região posterior da maxila (região molar) tem normalmente osso D4.
3. A região anterior da mandíbula (região do primeiro pré-molar ao primeiro pré-molar) tem normalmente osso D2, mas a mandíbula anterior reabsorvida pode ter qualidade óssea D1 em aproximadamente 25% dos casos.
4. A região posterior da mandíbula (segundo pré-molar e molares) tem normalmente osso D3, mas em alguns casos pode ter qualidade óssea D2.

#### *Quantidade Óssea*

É difícil obter uma boa ancoragem do implante no osso que não é muito denso. Portanto, uma densidade e volume ósseos suficientes são fatores cruciais para garantir o sucesso do implante. Por quantidade de osso, entenda-se, volume de osso.

A quantidade óssea dos maxilares é dividida em cinco grupos (do mínimo ao grave, a- e) (Figura 10), com base na forma residual dos maxilares, com diferentes taxas de reabsorção óssea após a extração dentária (Ribeiro-Rotta et al., 2010). Durante todas as fases de atrofia do rebordo alveolar, as formas características as resultantes devem-se ao processo de reabsorção (Lekholm & Zarb, 1985).



*Figura 10: Classificação de reabsorção Ossea (adaptado de Ribeiro-Rotta et al., 2010).*

Como já vimos numa secção anterior (II.1.2), morfologicamente, existem 2 tipos de osso, com diferentes estruturas e composição: osso cortical e osso medular. Estes dois tipos de osso interagem com os implantes de forma diferente. A estrutura da camada cortical e o sistema trabecular estão otimizados para uma boa transferência de cargas através do osso, por ação de um feedback dinâmico entre a percepção da carga e a sua subsequente reação celular (Marc Bert, 2021).

Estes dois tecidos, diferentes nas suas propriedades estruturais e histológicas, têm funções específicas. O osso cortical tem uma função mecânica e protetora, enquanto que o osso medular tem um papel mais metabólico. Estes aspetos estruturais e metabólicos estão intimamente relacionados com a composição da matriz extracelular na interface do implante (Marc Bert, 2021).

A má qualidade óssea resulta em tensões elevadas na interface osso/implante e tensão mecânica no apex. Pelo contrário, quanto mais denso for o osso, melhor será a ancoragem bi-cortical e melhor será a distribuição de forças (Bruno Ramos Chrcanovic & Tomas Albrektsson, 2017).

A densidade óssea varia de local para local. Segundo Esposito *et al*, a mandíbula tem geralmente um cortical mais denso do que a maxila, em que o osso do cortical diminui de espessura e o osso medular se torna cada vez mais poroso. Na mandíbula, Misch *et al*. (1999), indicam diferentes propriedades mecânicas em diferentes áreas da mandíbula. A zona anterior tem um osso medular de alta densidade, bem como uma maior resistência à compressão e elasticidade. Os sítios mandibulares têm uma taxa de sucesso de implantes mais elevada do que os sítios maxilares (Esposito et al., 1998).

Quanto mais pobre for a qualidade óssea, menor será a duração do implante. A explicação mais evidente é que a qualidade óssea influencia a estabilidade primária, que, por sua vez, influencia o prognóstico de sucesso (Bruno Ramos Chrcanovic, 2017).

A quantidade e qualidade óssea têm um efeito sobre a estabilidade do implante. Com um osso denso é mais fácil alcançar uma boa estabilidade primária, contudo, a remodelação óssea para a osteointegração ocorrerá mais rapidamente no osso medular. De facto, ao colocar um implante, a estabilidade primária ou mecânica é alcançada em grande medida através do osso cortical. O maxilar tem um osso cortical vestibular fino, o que explica a dificuldade em alcançar a estabilidade. Além disso, a área da superfície do implante em contacto com o osso cortical é pequena - 70% da superfície do implante está em contacto com o osso medular, o que é uma vantagem na obtenção de estabilidade secundária ou biológica (Bruno Ramos Chrcanovic, 2017; Themes, 2015).

### II.2.3.2. Avaliação da qualidade óssea

Uma boa avaliação dos diferentes parâmetros que vimos na secção anterior sobre qualidade e quantidade óssea é necessária para assegurar o sucesso total dos implantes. Existem diferentes instrumentos utilizados pelo médico dentista para avaliar a qualidade óssea antes da colocação

de um implante.

### *Exame Radiológico*

A técnica de imagem ideal para analisar a região de inserção dos implantes dentários deve ter várias características essenciais, incluindo a capacidade de visualizar o local do implante nas dimensões mesiodistal, superiorinferior e vestibulolingual, a capacidade de permitir medições fiáveis e precisas; a capacidade de avaliar a densidade óssea e espessura cortical da trabécula; acesso e custo razoáveis para os pacientes e risco mínimo de radiação (Aruna Ramesh, 2019; Chan, Hsun-Liang & Misch, Kelly, 2010).

As radiografias periapicais são normalmente utilizadas para avaliar o estado dos dentes adjacentes e osso alveolar remanescente na dimensão mesiodistal. Além disso, têm sido utilizadas para determinar a altura vertical, arquitetura e qualidade óssea (densidade óssea, quantidade de osso cortical e quantidade de osso trabecular). Embora fáceis de usar e relativamente baratas, apresentam algumas limitações geométricas e anatómicas, especialmente se não forem utilizadas corretamente, causando alongamento e encurtamento (Chan et al, 2010; Benson and Shetty, 2009).

A técnica radiográfica intra-oral mais precisa utilizada para o planeamento de implantes é a técnica de paralelismo.

### *Ortopantomografia:*

As radiografias panorâmicas têm sido usadas frequentemente como método gráfico regular para a avaliação pré-implantar e preparação de protocolos de tratamento. Embora a resolução e a nitidez das radiografias panorâmicas sejam inferiores às das radiografias internas, as radiografias panorâmicas são uma excelente ferramenta para a visão geral da área maxilofacial, incluindo muitas das estruturas vitais. A informação adquirida a partir das radiografias panorâmicas deve ser aplicada judiciosamente porque esta técnica tem limitações significativas como instrumento de planeamento (falta de nitidez e resolução, distorção) (Chan et al., 2010; Aruna Ramesh, 2019).

### *Cone-beam computed tomography CBCT:*

Devido à maior exposição à radiação, maior custo e dificuldade de acessibilidade associada à

CT (Tomografia computadorizada) foi desenvolvida a CBCT. Como o nome indica, a CBCT gera feixes em forma de cone e as imagens rotativas são adquiridas por um intensificador de imagem no detector de painel plano, resultando em níveis razoavelmente baixos de dosagem de radiação (Chan et al., 2010; William C. Scarfe, 2019).

Na literatura, a exatidão da CT e CBCT na avaliação do local do implante e suas dimensões foram comparadas e as medições de CBCT são mais precisas do que a CT medições (Al-Ekrish & Ekram, 2011)

A maior disponibilidade da CBCT está também a expandir aplicações adicionais de software para a sua utilização no diagnóstico e no tratamento. A CBCT permite mais do que o diagnóstico, facilita a orientação da imagem cirúrgica.( image-guided Surgery) Software de diagnóstico e planeamento estão disponíveis para ajudar no planeamento de implantes para fabricar modelos cirúrgicos para facilitar a colocação do implante virtual; para orientação cirúrgica de implantes (por exemplo, Implante Virtual Placement, Implant Logic Systems, Cedarhurst) e até para ajudar na concepção assistida por computador e fabrico de próteses de implantes (software NobelGuide/Procera, Nobel Care AG) (Philip Worthington & Jeffrey Rubenstein, 2010; William C. Scarfe, 2019).

Quando esses programas são aplicados, diferentes diâmetros e comprimentos de implantes podem ser testados antes de se seleccionar o melhor. Além disso, o implante colocado pode ser avaliado de vários pontos de vista diferentes, bem como a sua estrutura tridimensional. Além disso, uma vez que o planeamento do tratamento é determinado no computador, pode ser guardado e aplicado em sítios cirúrgicos através da produção de modelos com ajuda de imagem ou navegação assistida por imagem (William C. Scarfe, 2019; Chan et al., 2010; Ganz, 2008).

#### *II.2.3.3. Importância da qualidade e quantidade óssea*

Uma meta análise realizada em 2017 sugeriu que os implantes dentários inseridos no osso tipo I têm uma taxa de insucesso mais elevada em comparação com os implantes inseridos nas qualidades ósseas II e III, os implantes inseridos na qualidade óssea III têm uma taxa de insucesso mais elevada em comparação com os implantes inseridos na qualidade óssea II, e os implantes inseridos na qualidade óssea IV têm uma taxa de insucesso ainda mais elevada em comparação com os implantes inseridos nas qualidades ósseas I, II e III (Bruno Ramos Chrcanovic & Tomas Albrektsson, 2017).

Foi demonstrado que é difícil alcançar uma estabilidade primária óptima em ossos de baixa

densidade, o que está associado às taxas mais elevadas de falha de implantes. Existe uma forte correlação entre a qualidade óssea e a estabilidade dos implantes dentários. A estabilidade dos implantes dentários está positivamente associada à espessura do osso cortical. No entanto, a qualidade óssea não é a única característica a ter em conta para a colocação de implantes, a estabilidade é também influenciada pela técnica cirúrgica, morfologia da superfície dos implantes, diâmetro dos implantes, técnicas de compactação óssea e ancoragem cortical (Bruno Ramos Chrcanovic & Tomas Albrektsson, 2017).

Relativamente à inserção de implantes com diferentes tratamentos da superfície das áreas ósseas de diferentes qualidades, as análises de sensibilidade sugerem que os implantes com superfícies oxidadas e tratadas com jatos ou ácidos tendem a diminuir significativamente o insucesso em relação aos implantes inseridos em qualidades ósseas I/II e I/III (Chrcanovic et al., 2016).

#### II.2.4. Influência da forma do implante

O desenho do corpo do implante e a geometria das rosca da superfície são componentes das propriedades mecânicas de um corpo de implante. A transferência de carga da superestrutura final para o tecido ósseo circundante depende das características da forma das roscas, profundidade, largura e passo. Uma conceção adequada da geometria da rosca irá estimular a formação de osso e manter a estabilidade do implante. Algumas avaliações a longo prazo de estudos clínicos demonstraram taxas de sucesso mais favoráveis para implantes do tipo parafuso em comparação com implantes do tipo cilindro (Vairo & Sannino, 2013; Steigenga et al., 2003).

O maior insucesso dos implantes cilíndricos lisos está relacionado com cargas de cisalhamento prejudiciais (as cargas de cisalhamento são definidas como as forças aplicadas a uma peça tangente ao eixo de carga) na interface osso-implante, o que resulta, em última análise, numa transferência de carga inadequada, menor contacto do implante ósseo e maior risco de insucesso. Assim, a maioria dos atuais desenhos de corpo de implantes utilizam uma forma de parafuso, tirando partido do aumento da superfície das roscas, capacidade de auto-roscagem, estabilidade mecânica, e transferência de carga. As características das roscas têm a capacidade de converter cargas oclusais em cargas compressivas mais favoráveis na interface óssea (Triplett et al., 2003).

A tensão distribuída e transferida através de diversos tipos de desenhos de rosca, influencia

muito o comportamento celular e tecidual no sentido da cicatrização óssea durante o processo de osteointegração (Carlos Nelson Elias & Felipe AssisRocha, 2012).



*Figura 11: Na esquerda implante cilíndrico rosçado ou em formato cónico (Alghamdi, 2018).*

As características do implante também devem ser adaptadas a cada paciente de acordo com a qualidade e quantidade do osso, de facto, um estudo demonstrou que nos ossos tipo I e II, comprimento e diâmetro não parecem ser fatores significativos para o sucesso do implante. No osso dos tipos III e IV, são recomendados implantes de grande diâmetro e devem ser evitados os implantes curtos. A experiência clínica demonstrou que se a qualidade óssea é má, então é necessário um implante de maior diâmetro. Ao aumentar o diâmetro do implante e/ou ao aumentar o comprimento, os valores de pico de tensão diminuirão e as distribuições de tensão serão mais homogêneas. O parâmetro baseado na tensão do implante que mais afeta o desempenho é o diâmetro, independentemente do comprimento (Vairo & Sannino, 2013).

Outro estudo confirmou estes resultados ao mostrar que os implantes de grande diâmetro, que aumentam a área de contacto entre o osso tratado e o implante, aumentam a estabilidade primária. Contudo, um estudo de Chrcanovic et al. sugere que o diâmetro ideal do implante se situa entre 3,75mm e 4,5mm (Chrcanovic et al., 2016).

### II.2.5. Influência do tipo de material do implante (titânio puro, ligas, zirconia.)

As características requeridas para o material utilizado nos implantes dentários são : biocompatibilidade, biofuncionalidade, para além da capacidade de osseointegração (Triplett et al., 2003; Parr et al., 1985).

A biocompatibilidade é avaliada com base no tipo de resposta biológica que os implantes provocam ao interagir durante um longo período com o tecido hospedeiro. Os três graus de biocompatibilidade a considerar nos implantes são:

- ✓ Biotolerância: O material não é necessariamente rejeitado pelo tecido hospedeiro, mas fica rodeado por uma cápsula fibrosa.
- ✓ Bioinércia: O material permite a aposição próxima da superfície do osso.
- ✓ Bioactividade: Quando ocorre a formação de novo osso na sua superfície.

Na longa história dos implantes dentários, vários materiais foram testados, tais como metais (ouro, prata, alumínio, platina), ligas, cerâmicas, materiais à base de polímeros, vidros e carbono. A maioria destes materiais já não são utilizados porque causam vários problemas, tais como reações inflamatórias com formação de tecido fibroso.

Do ponto de vista químico, os implantes dentários são produzidos dentro dos três grupos seguintes: metais, cerâmicas e polímeros. Como os polímeros são o material mais recentemente desenvolvido, ainda falta informação sobre a sua utilização a longo prazo como implantes; portanto, não o detalharemos aqui (Carlos Nelson Elias & Felipe Assis Rocha, 2012).

## Metais

### ***Titânio***

O Titânio (Ti) é atualmente um dos metais mais importantes da indústria, tendo-se tornado o material de implantes mais utilizado na medicina dentária. Uma película de óxido passivo (principalmente  $\text{TiO}_2$ ) protege a superfície do titânio e das suas ligas, esta camada é formada entre 8 a 10s após exposição ao oxigénio do ar. Esta película de óxido passivo estável e aderente formada na superfície após exposição ao ar, à água ou a qualquer eletrólito, protege as superfícies contra a corrosão. Além disso, é responsável pela capacidade de induzir a osteointegração e pela excelente biocompatibilidade do Ti e das suas ligas, embora existam relatos que mostram a acumulação de Titânio no tecido adjacente ao implante. Além disso, o módulo de elasticidade do titânio e das suas ligas é comparável ao do osso (MacDonald et al., 2004; Parr et al., 1985).

Os implantes dentários são geralmente feitos de Titânio comercialmente puro (cpTi) com vários graus de pureza, classificados de 1 a 4 em função da quantidade de oxigénio, carbono e ferro). O cpTi de grau 4 é o mais utilizado (Grandin et al., 2012).

As principais formas utilizadas são o titânio comercialmente puro e o titânio de grau 5. O Ti grau 5, também chamado Ti-6Al-4V, incorpora 6% de alumínio e 4% de vanádio. As propriedades mecânicas do Ti-6Al-4V são as melhores, mas há preocupação com os efeitos biológicos das quantidades muito pequenas de alumínio e vanádio que se libertam e por isso, entre estes dois, o cpTi é o mais utilizado (Grau 4) (Grandin et al., 2012).

As vantagens do Ti6Al4V são a sua superior resistência à corrosão, alta resistência à fadiga e baixo módulo elástico, o que o protege das tensões. O cpTi tem propriedades mecânicas limitadas. Nos casos em que são necessárias boas características mecânicas, como na mandíbula posterior onde as forças de mordedura são elevadas, a liga Ti6Al4V é preferida (W. Nicholson, 2020; Civantos et al., 2017).

Como vimos anteriormente, a superfície de titânio é coberta com óxido de titânio, que se forma quando o titânio entra em contacto com as moléculas de oxigénio. O trauma cirúrgico durante a implantação produz stress oxidativo, com uma produção excessiva de radicais livres e derivados do oxigénio na superfície do titânio, resultando num espessamento da camada de dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ ) na superfície do titânio. Os iões de cálcio e fósforo da matriz óssea

são então incorporados na camada porosa de TiO<sub>2</sub>, dando uma dimensão dinâmica à camada de TiO<sub>2</sub>. Em contraste, a contaminação ou destruição da camada de TiO<sub>2</sub> leva a uma perda patológica da osteointegração chamada peri-implantite (Parr et al., 1985; Civantos et al., 2017).

Implantes com uma camada espessa de TiO<sub>2</sub>, tais como implantes anodizados, mostram uma forte resposta óssea; aumentam a precipitação da matriz mineral na superfície do implante. No entanto, as modificações químicas atuais dos implantes, que serão detalhadas mais tarde na tese, também podem induzir uma forte resposta óssea (Civantos et al., 2017; W.Nicholson, 2020).

## Cerâmica

### ***Zirconia***

Para além dos implantes de titânio, estão também disponíveis no mercado implantes de zircónia. Os implantes de zircónia são atualmente feitos de zircónia tetragonal estabilizada a itríum policristalina (Y-TZP) ou a itríum-zircónia parcialmente estabilizada (Y-PSZ). A zircónia (dióxido de zircónio, ZrO<sub>2</sub>) é um bio-óxido de metal inerte não reabsorvível que oferece propriedades mecânicas superiores a outros biomateriais cerâmicos. Além disso, a zircónia tem boa estabilidade química e dimensional e muito boa resistência e dureza (Özkurt & Kazazoğlu, 2011).

A principal desvantagem do titânio é a sua cor cinzenta escura, que é frequentemente visível através da mucosa peri-implantar, prejudicando assim os resultados estéticos na presença de um biótipo de mucosa fina. A zircónia devido à cor esbranquiçada, excelente biocompatibilidade e propriedades mecânicas, tem sido utilizada na medicina dentária como alternativa ao titânio (Özkurt & Kazazoğlu, 2011).

A osteointegração dos implantes dentários de zircónia pode ser comparável à dos implantes de titânio que têm uma distribuição de stress baixa e bem distribuída (Bosshardt et al., 2016).

Para cumprir os requisitos biomecânicos, a restauração de implantes de zircónia com cerâmica de alta resistência ou cerâmica metálica seria benéfica. Embora alguns estudos clínicos a curto prazo estejam disponíveis e forneçam resultados satisfatórios, ensaios clínicos controlados com um seguimento de 5 anos ou mais devem ser realizados para avaliar

corretamente o desempenho clínico dos implantes de zircônia e para os recomendar para uso clínico de rotina (Bosshardt et al., 2016).

### II.2.6. Os diferentes estados da superfície do implante

A topografia da superfície do implante que inclui características macroscópicas, microscópicas e nanométricas da superfície do implante desempenha um papel importante na osteointegração dos implantes de titânio. Num estudo realizado por Schwartz, sobre a reação das células osteogênicas a diferentes superfícies mostra que a proliferação dos osteoblastos aumenta em superfícies rugosas. Albrektsson e Wennerberg demonstraram que a diferenciação e adesão de osteoblastos aumenta em superfícies rugosas, todos estes factores estão ligados a uma melhor osseointegração (Chrcanovic et al., 2016 ;Triplett et al., 2003; Schwartz & Boyan, 1994).

Dependendo da dimensão, a rugosidade da superfície do implante é dividida em macro, micro e nano rugosidade.

- Macro rugosidade: esta característica pode variar de milímetros a micrómetros. A geometria do implante, incluindo parafuso roscado e macro poroso, está diretamente relacionada com esta escala. Uma macro rugosidade apropriada pode melhorar diretamente a estabilidade inicial do implante e a fixação a longo prazo através do bloqueio mecânico das irregularidades da superfície rugosa e do osso (Junker et al., 2009b).
- Micro rugosidade: varia frequentemente de 1-10 micrómetros. Numa revisão sistemática por Junker et al, foi sublinhado que a rugosidade micrométrica resulta num crescimento superior do osso e no encaixe do osso na interface do implante (Junker et al., 2009b).
- Nano rugosidade: as topografias em nanoescala são amplamente utilizadas na implantologia dentária. Esta tecnologia utiliza materiais de tamanho nanométrico com tamanhos que variam de 1-100 nm na superfície do implante. Presume-se que esta rugosidade microscópica promove a absorção de proteínas e a aderência de osteoblastos, melhorando assim a osteointegração (Brett et al., 2004)

## **Nanotopografia**

Na nanoescala, uma topografia de superfície mais texturada aumenta a energia superficial, o que por sua vez aumenta a molhabilidade da superfície ao sangue e a aderência das células à superfície. A nanotopografia também pode promover o processo de diferenciação celular, migração e proliferação, acelerando assim a cicatrização da ferida, melhorando a osteointegração após a colocação do implante (In-Sung Luke Yeo, 2019; Arthur Belém Novaes Jr, 2010;Junker et al., 2009b).

Existem vários métodos para criar topografia à escala nanométrica; os mais utilizados são o jacto de areia (grit blasting), a ionização e o ataque ácido (acid etching). Estudos têm demonstrado que superfícies jateadas com fosfato de cálcio bifásico (biphasic calcium phosphate grit-blasted surfaces) podem fornecer uma osteointegração mais rápida em comparação com superfícies lisas (In-Sung Luke Yeo, 2019; Arthur Belém Novaes Jr, 2010).

A aplicação de revestimentos de fosfato de cálcio por pulverização de plasma, deposição biomimética e elétrica também pode promover a osteointegração . Um processo electroquímico que consiste na deposição de fosfatos de cálcio a partir de soluções saturadas liberta iões de cálcio e fosfato destes revestimentos que ajudam a precipitar nanocristais biológicos de apatite com a incorporação de várias proteínas, o que, por sua vez, promove a adesão celular, a diferenciação em osteoblasto e a síntese de colagénio mineralizado, que corresponde à matriz extracelular do tecido ósseo (Rupp et al., 2018;Lavenus, Ricquier et al., 2010).

Os osteoclastos adsorvem a revestimentos de fosfato de cálcio e isto ativa a produção de tecido ósseo, promovendo assim o contacto direto osso-implante sem a intervenção de uma camada de tecido conjuntivo, levando a uma melhor fixação biomecânica de implantes dentários (Lavenus, Ricquier et al., 2010).

Nesta secção detalharemos as principais modificações superficiais que podem ser feitas ao implante para melhorar a osseointegração.

## 1. Superfícies gravadas

Os ácidos fortes são utilizados para tornar a superfície dos implantes de titânio mais áspera. O ataque ácido remove a camada de óxido dos implantes de titânio, para além de partes do material subjacente. Quanto maior for a concentração de ácido, temperatura e tempo de tratamento, maior será a remoção da superfície do material. As soluções de  $\text{HNO}_3$  e  $\text{HF}$  ou  $\text{HCl}$  e  $\text{H}_2\text{SO}_4$  são as mais utilizadas para a decapagem ácida de superfícies de implantes de titânio (Civantos et al., 2017).

O tratamento de superfícies com ácidos fornece irregularidades homogêneas, aumento da área de superfície e melhor bioadesão. (Dohan Ehrenfest et al., 2010b). Facilita também a retenção dos osteoblastos e permite a sua migração pela superfície do implante. O sucesso a longo prazo da osteointegração rápida tem sido relatado quando a superfície de titânio é áspera após o tratamento com ácidos (Dohan Ehrenfest et al., 2010b).

## 2. Superfície de dupla gravação

A gravação com dois ácidos é uma técnica utilizada para tornar a superfície do implante rugosa, mergulhando os implantes de titânio durante vários minutos numa mistura de  $\text{HCl}$  concentrado e  $\text{H}_2\text{SO}_4$  aquecido acima de  $100^\circ\text{C}$ . Este método melhora o processo osteocondutor através da fixação de células osteogénicas e fibrina, resultando na formação óssea direta. Foi levantada a hipótese de que uma topografia específica é conseguida através da gravação de implantes com dois ácidos, o que lhes permite a fixação à rede de fibrina, para promover a adesão de células osteogénicas, promovendo assim a aposição óssea. Esta adesão de fibrina também orienta a migração osteoblástica ao longo da superfície (Civantos et al., 2017 ; Park & Davies, 2000).

## 3. Superfícies revestidas com Hidroxiapatite

A interface óssea do implante com um revestimento de hidroxiapatite ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) pode ser considerada bioactiva devido à sequência de eventos que resultam na formação de uma camada rica em fosfato de cálcio na superfície através de uma solução de troca iónica (Civantos et al., 2017; Junker et al., 2009b).

Existem algumas preocupações relativamente a implantes revestidos de HA, incluindo a adesão microbiana, degradação ossea e falhas no revestimento. O que foi proposto é que estes

implantes poderiam ser benéficos no osso enxertado ou no osso tipo IV, onde é necessário um contacto mais rápido dos implantes ósseos. Também onde são indicados implantes curtos, o revestimento de HA pode ser útil (Junker et al., 2009b).

A impregnação e revestimento com hidróxido de cálcio tem sido amplamente avaliada e tem mostrado boas respostas, mas o mecanismo exato de ação, o nível ótimo de hidróxido de cálcio e o melhor método de incorporação ainda não foram acordados (Gan et al., 2004).

A hidroxiapatite e os iões de fosfato de cálcio CaP associados conferem à superfície do implante uma propriedade osteo-condutora. Após a colocação do implante, os iões CaP separam-se dos cristais de hidroxiapatite, libertando-se  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{HPO}_4$  para as regiões peri-implantares. Isto aumenta a saturação iónica do sangue, levando à precipitação de nanocristais de apatite na superfície do implante. Esta camada de apatite biológica incorpora proteínas que promovem a adesão de células osteoprogenitoras que produzem a matriz extracelular do tecido ósseo. Além disso, foi demonstrado que os osteoclastos são capazes de extrair CaP da camada de revestimento através de enzimas, criando depressões no revestimento (Junker et al., 2009b; Civantos et al., 2017).

A incorporação de medicamentos biologicamente activos, tais como antibióticos ou factores de crescimento durante a precipitação do revestimentos de CaP em implantes de Ti, também é possível. Estas moléculas poderiam ser libertadas local e progressivamente na região peri-implantar para prevenir a infeção bacteriana ou estimular o crescimento ósseo (Itoh et al., 2002).

A impregnação com elevadas concentrações de fósforo ou magnésio também aumenta significativamente a resposta óssea. A baixa impregnação com flúor parece estimular directamente a diferenciação das células ósseas através de vias de sinalização óssea por mecanismos ainda pouco claros (Civantos et al., 2017).

#### 4. Implantes Jateados com areia e Superfícies gravadas (SLA e SLA modificado)

A superfície do implante SLA é produzida após tratamento com jacto de areia, com grãos de diâmetro entre 250-500 µm, seguido de gravação com ácidos. As macroestruturas são criadas após jacto de areia, complementadas com microirregularidades por gravação ácida (Civantos et al., 2017).

Os implantes SLA modificado são enxaguados sob protecção de azoto para evitar a exposição ao ar e são depois armazenados num tubo de vidro selado contendo uma solução isotónica de NaCl, em oposição ao armazenamento a seco. Este método de armazenamento redutor de contaminação permite que o implante SLA modificado tenha uma maior energia superficial e seja mais hidrofílico na natureza do que o implante SLA. Uma maior energia superficial e hidrofiliabilidade são características superficiais importantes que facilitam uma reacção celular mais forte e uma resposta do tecido ósseo na fase inicial da cicatrização óssea (Albrektsson & Wennerberg, 2019).

Um estudo histomorfométrico realizado por Bornstein *et al.* demonstrou que as superfícies SLA modificadas mostraram significativamente mais aposição óssea do que as superfícies de SLA padrão após duas semanas de cicatrização, mas ambos os tipos de superfície mostraram a mesma aposição após quatro semanas, com uma aposição crescente entre duas a quatro semanas. Sugeriram que os implantes modificados com ácido podem ser benéficos para os pacientes submetidos a técnicas de implantes de carga imediata ou precoce (Bornstein et al., 2008).

#### 5. Superfícies oxidadas

Sul *et al.* descreveram a anodização como um processo utilizado para alterar a topografia e composição da superfície, aumentando a espessura da camada de óxido de titânio, a rugosidade e uma área de superfície alargada. Esta superfície moderadamente rugosa aumenta a aderência das células osteoblastos aos implantes de titânio (Sul et al., 2002).

Chowdhary *et al.* demonstraram que uma integração mais rápida do implante no osso poderia ser conseguida como resultado das propriedades osteocondutoras do desenho anodizado. Um seguimento de dez anos de implantes com superfícies anodizadas porosas carregados imediatamente relatou uma taxa cumulativa de 65,26% de sucesso e 97,96% de sobrevivência.

Num ensaio clínico aleatório, as taxas de sobrevivência dos implantes anodizados foram relatadas como sendo mais elevadas do que as dos implantes maquinados (Chowdhary et al, 2017).

### II.3 A INTERFACE OSSO/IMPLANTE

Após os implantes dentários serem ancorados, uma sequência de respostas imuno-inflamatórias seguidas de angiogênese e eventualmente osteogênese ocorrem e dá-se a osteointegração. Esta sequência de acontecimentos é influenciada pelas características da superfície do implante nomeadamente a capacidade de adsorção de proteínas com base na topografia da superfície do implante (Figura 12) (Gao et al., 2019).

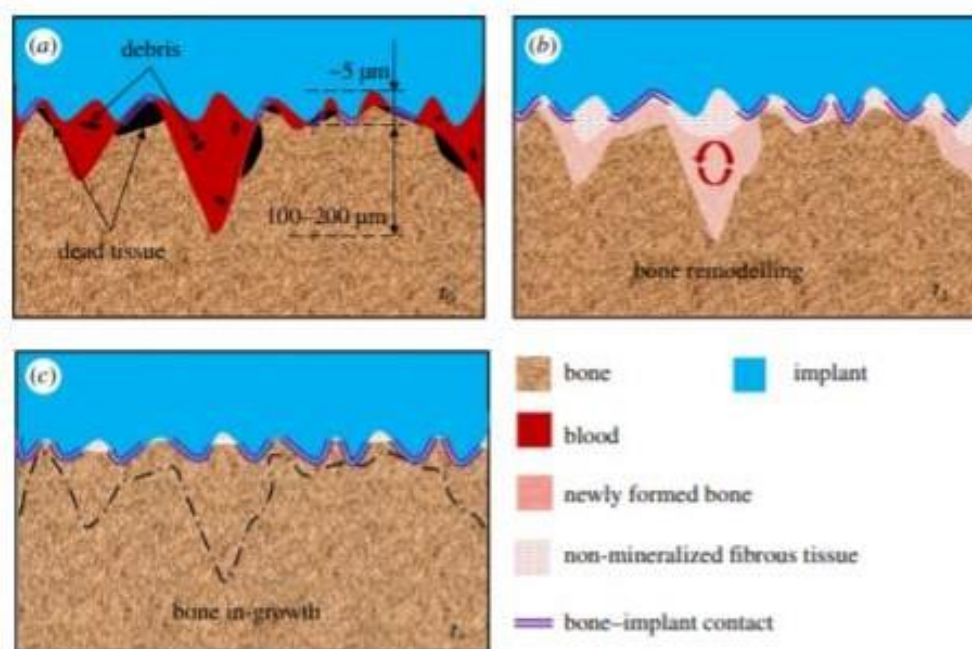


Figura 12: Esquema da interface osso-implante (a) imediatamente após a cirurgia (b) durante o período de remodelação óssea (formação de recém-formados osso) e (c) após a conclusão da osteointegração (Gao et al., 2019).

Inicialmente, trombina e fibrinogénio aderem à superfície do implante. Mais tarde, os neutrófilos povoam o local recetor do implante antes dos monócitos e macrófagos se infiltrarem nesta área. Estes eventos cumprem um papel chave na homeostase inicial, uma vez que são libertadas citocinas e fatores de crescimento que estimulam a deposição da matriz de colagénio em redor da camada de óxido de titânio, conduzindo à formação de tecido ósseo (geralmente ocorre após 5 dias ou mais). Numa média de 8-12 semanas, o osso medular adquire estabilidade biológica, nomeadamente a osteointegração (Gao et al., 2019).

A consolidação da estabilidade secundária começa com a formação do osso novo na superfície do implante, permitindo a ligação biológica entre o implante e o tecido ósseo circundante. Imediatamente após a instalação do implante, os espaços vazios entre as trabéculas ósseas da parede do local do implante cirurgicamente instrumentado são preenchidos com sangue e forma-se um coágulo sanguíneo, caracterizado pela presença de trombócitos, eritrócitos, neutrófilos e monócitos/macrófagos numa rede de fibrina, levando à formação de tecido de granulação primitiva resultante da proliferação de estruturas vasculares proliferantes e de células mesenquimais indiferenciadas (Gao et al., 2019 ; Shah et al., 2019).

Posteriormente, inicia-se a formação de osso. Existem dois tipos de osteogénese peri-implantar:

- ✓ O osso é formado a partir do tecido ósseo hospedeiro em direção à superfície do implante (osteogénese distal),
- ✓ O osso é depositado na superfície do implante em direção ao osso de cicatrização (osteogénese de contacto)

Considera-se que a osteogénese de contacto ocorre na fase inicial da cicatrização da ferida, com tecido ósseo recém-formado emergindo da superfície do implante, seguido de osteogénese distal com tecido ósseo que se estende do osso antigo ao tecido provisório dando origem a uma ponte até à superfície do implante. Posteriormente, quando se atinge uma certa espessura de tecido ósseo, forma-se o osso com fibras paralelas, seguido de deposição óssea lamelar em redor de múltiplas estruturas osteónicas primárias, estabelecendo-se uma interface osso-implante. Estas transformações aumentam o contacto osso-implante e contribuem para uma maior estabilidade secundária (Leonard et al., 2009; Davies, 2003).

### II.3.1 Neoformação óssea na interface

Estudos em modelos animais demonstraram que imediatamente após a colocação cirúrgica de um implante dentário, a parte periférica das roscas dos implantes está em estreito contacto com o osso, proporcionando assim estabilidade mecânica do implante primário durante as primeiras fases de cicatrização. As partes internas das roscas, contudo, fazem contacto limitado ou nenhum contacto com o osso recetor adjacente, dependendo do desenho do implante, e do espaço que se forma entre a superfície do implante e o osso alveolar circundante (Insua et al., 2017; Draper, 1994).

Durante a cicatrização da ferida, em redor dos implantes dentários aparecem coágulos de fibrina contendo eritrócitos, neutrófilos polimorfonucleares, e poucos macrófagos. Detritos de osso cortical e medular são também frequentemente encontrados nos locais das feridas durante as fases iniciais de cicatrização e representam resíduos remanescentes da preparação cirúrgica da cama óssea (Draper, 1994; Shah et al., 2019; Leonard et al., 2009).

Posteriormente, o coágulo é penetrado por unidades vasculares e células do tipo fibroblasto, que por sua vez, formam um tecido de granulação. As unidades vasculares originam-se a partir do osso alveolar receptor adjacente e invadem uniformemente o tecido provisório. Tem sido proposto que a angiogénese precede e regula positivamente a formação óssea. Neste contexto, os primeiros sinais de formação óssea foram identificados 4 dias após a colocação de implantes, em torno de implantes hidrofílicos que estimulam a formação de uma densa rede de vasos sanguíneos (Shah et al., 2019; Draper, 1994 ).

Após uma semana de cicatrização da ferida, os detritos/ fragmentos ósseos desprovidos de osteócitos viáveis ainda são visíveis lateralmente às roscas do passo do implante. Os osteoclastos migram para estes locais e os fragmentos ósseos passam por um processo de reabsorção e remodelação osteoclástica, levando à sua incorporação no tecido ósseo recém-formado. Simultaneamente, o coágulo sanguíneo e o tecido de granulação são substituídos por uma matriz provisória de tecido conjuntivo contendo quantidades maciças de células mesenquimais semelhantes a fibroblastos. Algumas das células mesenquimais alinham-se numa orientação paralela ao longo da superfície do implante e inicia-se a formação de feixes de fibras de colagénio (Shah et al., 2019; Insua et al., 2017; Lang et al., 2011).

As fibrilhas de colagénio recém-sintetizadas são distribuídas aleatoriamente em torno das estruturas vasculares que se desenvolvem (Insua et al., 2017).

### II.3.2 Mineralização da interface osso/implante

Após a síntese de fibrilhas de colagénio, as células mesenquimais semelhantes a fibroblastos diferenciam-se em osteoblastos que mineralizam a matriz de fibras de colagénio. Assim, o tecido ósseo recém formado mineraliza-se, associando-se uma matriz inorgânica (hidroxilapatita) que é depositada dentro do tecido conjuntivo provisório. As trabéculas ósseas recém sintetizadas caracterizam-se por ter grandes áreas de matriz mineralizada e numerosos osteócitos localizados em grandes lacunas. A maior parte do tecido ósseo recém-formado

estende-se a partir do antigo osso lamelar existente, num processo que tem sido referido como formação óssea aposicional ou osteogénese à distância, que se encontra em continuidade como osso cirúrgico (Insua et al., 2017 ; Joos et al., 2006; Stanford, 2010c).

Na osteogénese distal, o osso receptor fornece células osteogénicas que secretam uma matriz óssea contendo colagénio. Esta matriz óssea cresce, mineraliza e avança gradualmente em direção à superfície do implante. No entanto, também foi encontrado algum tecido ósseo em estreito contacto com a superfície do implante e portanto distante do fundo ósseo existente . Pensa-se que este osso é formado por osteogénese de contacto, um processo pelo qual as células osteogénicas indiferenciadas, derivadas das células do tecido conjuntivo perivascular, migram para a superfície do implante, diferenciam-se em osteoblastos, que secretam uma matriz orgânica, afibrilar e granular que determina os locais de nucleação para a mineralização (Joos et al., 2006 ; Stanford, 2010c).

A cicatrização da ferida avança com a maturação do tecido ósseo de tal forma que, após 4 semanas de cicatrização, o osso recém-formado estende-se desde o corte do fundo ósseo até à superfície do implante, ocupando cerca de 30% deste espaço. O osso recém depositado é gradualmente remodelado e substituído ao longo de 1 a 3 meses por osso lamelar contendo adipócitos provenientes da medula óssea, vasos sanguíneos e fibras de colagénio. Os osteoblastos encontram-se na interface osso-implante, enquanto os osteócitos se encontram regularmente no interior do osso recém-formado e estendem os processos celulares (prolongamentos do citoplasma) através dos canalículos, até aos osteócitos adjacentes, vasos sanguíneos e diretamente à interface osso-implante (Shah et al., 2019).

À medida que o volume ocupado pelo tecido mineralizado aumenta desde as fases iniciais até às fases finais da colocação do implante, o volume ocupado pelo revestimento de osteoblastos e células mesenquimais (semelhantes a fibroblastos) diminui gradualmente. Além disso, os aumentos da mineralização do tecido que ocorrem ao longo da cicatrização são acompanhados por aumentos no osso de contacto dos implantes, o que permite a carga funcional dos implantes. A este respeito, é importante notar que o osso não faz contacto ao longo de todo o comprimento do implante e que 100% de contacto na zona osso-implante é difícil de alcançar (Shah et al., 2019).

A modelação e remodelação óssea continua a um ritmo lento durante o primeiro ano de colocação do implante e contribui para uma maior resistência dos implantes às forças de

cisalhamento. Este processo contínuo de modelação e remodelação óssea é regulado pelo “stress” mecânico local, uma vez que a carga regula a proliferação e diferenciação dos osteoblastos e o processo de cicatrização óssea (Joos et al, 2006).

Embora estes estudos pré-clínicos realizados em cães tenham revelado a sequência de eventos de cicatrização que ocorrem após a colocação do implante, a aplicação clínica direta destes dados é limitada, uma vez que a taxa de remodelação óssea em cães é aproximadamente quatro vezes mais rápida do que em humanos. Nesta linha, um estudo clínico recente de Lang *et al*, (2011) confirmou eventos de cicatrização anteriormente descritos, mas sugeriu que a taxa de osteointegração em humanos é mais lenta do que em animais. Finalmente, embora a sequência geral dos eventos de cicatrização não seja afetada pelas topografias de superfície dos implantes, a taxa de cicatrização dos tecidos duros e a osteointegração podem ser influenciadas pela topografia e pela composição química dos implantes (Villar et al, 2011; Joos et al, 2006).

### II.3.3 Colonização celular da superfície do implante

Durante as fases iniciais da remodelação, há um grande número de células do sistema imunitário envolvidas na mediação precoce nomeadamente as plaquetas (PMN) seguida de migração de macrófagos. Os macrófagos têm uma função complexa e pluripotente. De facto, eles são mediadores da “limpeza” de detritos necróticos. Podem também desempenhar um papel fundamental na formação do novo osso na superfície do implante (Albrektsson et al., 2019).

O papel inicial dos macrófagos durante a perfuração óssea é a remoção de detritos necróticos. Estes detritos encerram fragmentos de ADN, histonas, proteínas nucleares e outras proteínas de choque térmico que conduzem a alterações fisiológicas nos macrófagos nomeadamente a expressão dos genes que codificam as proteínas CD135 da superfície celular e a produção de citocinas ou mediadores pró-inflamatórios (Albrektsson, Chrcanovic, Ostman, & Sennerby, 2017).

O estado de superfície do implante desempenha um papel importante neste processo. Uma superfície nano-rugosa tenderá a aumentar o contacto, a fricção e assim a formação de detritos necróticos. Uma superfície nano-rugosa permite o contacto rápido da superfície do implante com monócitos derivados da medula e pode ser uma das razões pelas quais se observa uma adesão dos macrófagos às superfícies do implante. Macrófagos são portanto as primeiras

células a aderir às superfícies dos implantes (Bosshardt, Chappuis, & Buser, 2017; Trindade et al., 2018a).

A ativação de macrófagos envolve geralmente uma combinação de factores de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferão  $\alpha$ -(IFN) para promover um fenótipo bactericida. A influência dos macrófagos na capacidade de cicatrização de feridas é estratégica. Estas células fazem parte das respostas inatas e adaptativas do sistema imunitário que incluem a resposta aos basófilos e a libertação de IL-4 dos mastócitos para induzir a diferenciação dos macrófagos (Klopffleisch, 2016; Lavenus, Ricquier et al., 2010).

Mais tarde, a resposta imunitária adaptativa ocorre através dos linfócitos T auxiliares TH2 que secretam IL-10 levando à expressão pelos macrófagos dos reguladores intermediários IL4 e IL-13. Esta citocina regula o recrutamento celular, migração, proliferação e a formação de uma matriz extracelular na superfície do implante que parece ser influenciada por esta população inicial de macrófagos. A resposta imunitária adaptativa influencia, portanto os macrófagos através da IL10 e leva-os a sintetizar os reguladores intermediários IL4 e IL13 que são responsáveis pela formação de uma matriz extracelular na superfície do implante. (Stanford CM et coll. 2010).

Várias proteínas estão envolvidas na adesão celular, tais como proteínas de matriz extracelular (colagénio, fibronectina, vitronectina) e recetores de membrana (integrinas). A interação entre estas proteínas e os seus recetores específicos induz a proliferação celular através de vias de transdução do sinal celulares e, portanto, influenciam a diferenciação celular (Lavenus, Ricquier et al., 2010).

#### II.3.4. Função dos factores de crescimento

A população inicial de macrófagos expressa factores de crescimento tais como factores de crescimento de fibroblastos (FGF-1, FGF-2, FGF-4), factores de crescimento transformadores (TGF), fator de crescimento epitelial (ETF) e proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs). O resultado final desta complexa cadeia de sinais é a promoção de um processo de cicatrização que também inclui a angiogénese. O desenvolvimento de uma rede vascular complexa é uma parte importante do processo de cicatrização após a implantação e pode ser iniciada por isquemia inicial no local da ferida imediatamente seguida da libertação pelos macrófagos dos mediadores TNF- $\alpha$  e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (De la Riva et al. 2010).

A formação de uma matriz mineralizada durante a remodelação óssea e osteogénese ou durante a osteointegração de implantes dentários envolve o recrutamento de células estaminais mesenquimais multipotentes e a diferenciação progressiva destas células em osteoblastos. A diferenciação em osteoblasto tal como a formação do esqueleto durante o desenvolvimento embrionário depende do fator de transcrição RUNX-2/ Cbfa1. Este fator pertence à família Runt de fatores de transcrição II e regula a diferenciação osteoblástica e a expressão dos genes que codificam as proteínas da matriz extracelular óssea, tais como a sialoproteína óssea (BSP), a osteocalcina e o colagénio tipo I. RUNX-2/Cbfa1 também promove a diferenciação condrócita, e reabsorção óssea por osteoclastos (HIRANO et al., 2015; Stanford CM et coll 2010; Xiao, G et coll. 1998).

Pensa-se que um segundo factor de transcrição, o ostérix, também é necessário para uma diferenciação contínua dentro da via osteogénica. Num estudo *in vitro*, Hirano et al. (2005) mostraram que as células estaminais mesenquimais humanas cultivadas em superfícies de titânio com topografia em nanoescala tinham níveis elevados de RUNX-2 e colagénio tipo I e sobretudo de fosfatase alcalina, uma enzima chave envolvida no controlo da biomineralização na superfície do implante. Observou-se um aumento nos níveis de osterix e BSP em superfícies de titânio revestidas de alumínio com topografia em nanoescala, em comparação com os níveis destas proteínas em implantes com superfícies rugosas na escala dos micrómetros (HIRANO et al., 2015; Stanford CM et coll. 2010).

### II.3.5. Adsorção e papel das proteínas

O plasma contém várias substâncias dissolvidas tais como glicose, aminoácidos, colesterol, hormonas, ureia e iões. A maioria destes componentes são necessários para a viabilidade dos tecidos e células. Todas estas substâncias interagem com a superfície do implante, alterando as suas propriedades químicas tais como a carga ou a hidrofobicidade. A interação do sangue com implantes leva à adsorção de proteínas, que depende das propriedades da superfície do material e ocorre através de uma série complexa de etapas conhecidas como efeito Vorman. A coagulação do sangue ocorre mais facilmente numa superfície hidrofílica do que numa superfície hidrofóbica. Assim, os fabricantes de implantes dentários desenvolveram superfícies hidrofílicas e rugosas para melhorar a osteointegração (Gilbert et al., 2003; Itoh et al., 2002 ).

A adsorção de proteínas como a fibronectina e vitronectina à superfície dos implantes dentários promove a adesão celular através do domínio de ligação celular RGD (arg-gly-asp). Esta

sequência RGD interage com a integrina da membrana da célula (Kämmerer et al., 2011; Lavenus S et coll. 2010; Schuler et al., 2006 ;Gilbert et al., 2003).

Após a adsorção de proteínas, a osteointegração é caracterizada pela adesão de plaquetas e formação de um coágulo de fibrina nos vasos lesionados. Verificou-se que a colocação de implantes em contacto com plasma rico em plaquetas (PRP), com uma concentração de plaquetas de aproximadamente 1000.000/ $\mu$ L, tem um efeito positivo na osteointegração. Com baixas concentrações de plaquetas o efeito é pequeno, e, concentrações plaquetárias muito elevadas levam a uma inibição da regeneração óssea. Há vários estudos que não mostram vantagens na presença de PRP sobre a osteointegração (Georgakopoulos, 2014 ; Attia et al., 2020).

## II.4 EFEITO FISIOMECÂNICO DA CARGA E O SEU IMPACTO NO COMPORTAMENTO CELULAR

### II.4.1 Carga imediata

O osso reage às cargas nele colocadas sendo que, 40% das alterações são o resultado de influência mecânica enquanto que as hormonas e as citocinas são responsáveis por apenas cerca de 10% das alterações pós-natais na massa óssea. Esta propriedade tem sido demonstrada pela perda de massa óssea em quase 40% dos pacientes paraplégicos.

A fim de verificar esta teoria, foram realizados vários estudos em animais nos quais foram colocados implantes. Uma parte dos implantes não são carregados, e os outros implantes são carregados imediatamente, controlando as forças aplicadas, em frequência e direcção, de modo a que permaneçam axiais (na direcção da inserção do implante). O mecanismo utilizado para controlar as forças era idêntico em todos os implantes estudados.

Foram medidos vários parâmetros:

- BIC (Bone Implant Contact) é a medida da área de contacto osso/implante. Geris *et al.* (2008) e encontrou um BIC mais elevado em implantes imediatamente carregados. Em contraste, Duyck *et al.* (2007) encontrou um BIC inferior em implantes imediatamente carregados, mas duplicou a frequência das forças aplicadas. Isto sugere que abaixo de um certo limiar de ciclos, o carregamento provoca um aumento do BIC. O número de ciclos é o número de vezes que os dentes se tocam durante o dia para mastigar ou engolir. Este limite parece ser de cerca de 800 ciclos. Geris *et al.* (2008) descobriu que este limite também varia dependendo do local de

implantação. De acordo com Kaspar *et al.* (2002), obtém-se uma resposta celular adequada com uma frequência de 400 a 800 ciclos.

- A fração óssea mineralizada (FBM) é também mais elevada nos implantes que são carregados imediatamente. (Kaspar *et al.*, 2002)
- A densidade óssea (BD) é também mais elevada em implantes de carga imediata do que noutros implantes. (Kaspar *et al.*, 2002)

Em 1991, Cowin *et al.* apresentaram a sua hipótese de fluxo de fluido canalicular. Quando o implante é carregado, o fluido intersticial é comprimido na matriz não mineralizada e é forçado a fluir através dos canais de Havers ou Volkman ou do espaço entre as trabéculas do osso medular. Este fluxo de fluidos tem duas funções principais: transporte de nutrientes e resíduos e mecanotransdução. Os osteócitos respondem a estímulos mecânicos produzindo moléculas de sinalização que modulam a actividade osteoblástica e osteoclástica, convertendo estímulos mecânicos em sinais intracelulares (Scheiner *et al.*, 2015)

Um estudo *in vitro* de Burger *et al.* (1999) demonstraram que o fluxo pulsátil regula a produção óssea ao aumentar o NO (Óxido Nítrico). Este mediador actua rapidamente sobre as células, inibindo a actividade osteoclástica e protegendo os osteócitos da apoptose. Um dos primeiros eventos na cascata de sinalização que ocorre durante a formação óssea é a mobilização do cálcio intracelular, um segundo mensageiro de grande importância. Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que a aplicação de fluxo de fluido oscilatório às células ósseas produz um rápido aumento do cálcio intracelular. Este cálcio é necessário para a regulação da Osteopontina (OPN). Outras moléculas de sinalização também estão envolvidas, como a prostaglandina E2 (PgE2) associada à indução da ciclogénase-2 (COX-2). (Adachi *et al.*, 2010)

Bakker *et al.* (2004) demonstrou que a introdução do fluxo de fluido pulsátil altera a expressão do gene regulador da apoptose Bcl-2, aumentando a sua expressão e a relação Bcl-2/Bax de uma forma dose-dependente. No entanto, acima de um certo limiar, que depende de muitos parâmetros, os micromovimentos podem causar danos na rede de fibrina e impedir a formação de novos vasos, comprometendo assim a diferenciação das células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos.

Büchter *et al.* (2006) realizou a colocação de implantes em porcos adultos. Uma parte dos implantes é carregada imediatamente, a outra parte não. Nos dias 1, 3, 7 e 28, os animais foram sacrificados. As secções histológicas não-calcificadas mostram que o osso está em contacto direto com a superfície do implante desde o primeiro dia de implantação (com uma proporção de cerca de 90%) (Büchter *et al.*, 2006).

A análise ultra-estrutural mostra a ligação íntima dos osteoblastos e do colagénio maduro à superfície do titânio. Não foi detectada nenhuma perda óssea na interface osso/implante durante todo o período experimental. Acima de um certo limiar de tensão, a mineralização do colagénio falha devido à desorganização na orientação espacial das fibras, resultando em fibrointegração. A carga imediata não tem um efeito deletério na osteointegração, e a adesão dos osteoblastos ao implante é mesmo visível 1 dia após a carga (Büchter *et al.*, 2006).

#### II.4.2 Remodelação óssea após carga sobre o implante

A carga (quando o carregamento e a cirurgia são atrasados pelo menos um mês e meio), sobre o osso neoformado provoca remodelação que depende da frequência, direção e intensidade das forças aplicadas. Este osso será então continuamente remodelado durante vários anos, eventualmente até ao fim da vida. É aceite que tensões moderadas e controladas (axiais) promovem a osteogénese, enquanto que tensões excessivas provocam reabsorção óssea. Sem carga ou com muito pouco carga leva à atrofia óssea (H.W Anselm Wilskott, 2009; L. Vidyasagar, 2003).

A osteointegração completa, da qual dependerá a estabilidade a longo prazo do implante, demora cerca de um ano e envolve a formação de novo osso à volta do implante e a sua remodelação (H.W Anselm Wilskott, 2009; L. Vidyasagar, 2003).

### II.5 COMPARAÇÃO ENTRE PERI-IMPLANTITE E PERIODONTITE E INFLUÊNCIA DO ESTADO DE SUPERFÍCIE

#### II.5.1 Microbiologia da peri-implantite e da periodontite

A peri-implantite é definida como uma doença inflamatória que afeta os tecidos moles e duros que rodeiam os implantes funcionais osteointegrados, enquanto que a periodontite é definida como uma inflamação que afeta os tecidos em redor dos dentes. Apesar das semelhanças entre peri-implantite e periodontite, estas parecem diferir em extensão, composição e progressão das

lesões. Sabe-se que a doença peri-implantar é multifatorial com fatores de risco idênticos à periodontite, incluindo higiene oral deficiente, tabagismo, diabetes, e fatores genéticos. A história, ou o estado atual da periodontite, aumenta o risco de peri-implantite (Lafaurie et al., 2017; Rokn et al., 2016b).

O biofilme que envolve os implantes saudáveis é confinado supramucosamente, independentemente do facto de poder ser encontrado em quantidades maciças. A colonização bacteriana começa aproximadamente 30 min após a inserção do implante no ambiente oral. (Lafaurie et al., 2017; Faveri et al., 2014).

A composição bacteriana do biofilme peri-implantar abriga uma microbiota semelhante à dos dentes vizinhos, o que significa que os dentes servem como reservatórios para a colonização bacteriana no biofilme que envolve os implantes (Khalil & Hultin, 2019; Faveri et al, 2014).

A microbiota peri-implantar de sítios saudáveis demonstrou em alguns estudos ser mais diversificada e complexa do que na peri-implantite, o que indica que os sítios saudáveis têm um ecossistema mais estável e saudável (Khalil & Hultin, 2019; Faveri et al., 2014).

Os agentes patogénicos periodontais mais frequentes numa lesão de peri-implantite são dos géneros *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Treponema*, e *Tannerella* (Khalil & Hultin, 2019).

Estudos anteriores sugerem que as bactérias encontradas nas periodontites não são os únicos agentes patogénicos ativos na peri-implantite, e que microrganismos não cultiváveis como os bastonetes asacarolíticas anaeróbios Gram-positivos (AAGPRs) e os bastonetes anaeróbios Gram-negativos (OGNRs) também podem desempenhar um papel importante nas lesões de peri-implantite (Lafaurie et al., 2017).

Há muitos fatores que determinam a variação da microbiota peri-implantar e também o grau do seu desvio em relação à microbiota saudável encontrada no sulco peri-implantar. Estes fatores também incluem diferenças nos métodos de deteção microbiológica utilizados em vários estudos. Além disso, variações inter-individuais na microbiota oral (tais como a presença de condições patológicas no ambiente oral, por exemplo, doença periodontal não tratada, fumadores, ou o estado de desdentado), conceção do estudo (longitudinal ou transversal, número de participantes), e o tratamento das amostras, podem ser a causa das variações entre

estudos. Até à data, existe um número limitado de dados sobre quais as bactérias envolvidas no início e progressão da doença peri-implantite. Por conseguinte, devemos salientar o facto de que, independentemente das alterações estatisticamente significativas na microbiota peri-implantar, a composição microbiana mostra uma elevada tendência para alterações que levam a uma mudança de um estado saudável para um estado doente (Khalil & Hultin, 2019).

## II.5.2 Factores de risco

### *Periodontite*

Há fortes provas de estudos longitudinais e transversais de que uma história de periodontite constitui um fator/indicador de risco para a peri-implantite.

Embora a maioria das publicações esteja em geral de acordo, quando se examina a associação entre periodontite e peri-implantite, existem relatórios contraditórios.

Assim, Marrone *et al.* examinaram 103 pacientes com implantes funcionais durante pelo menos 5 anos. Nem a periodontite atual nem o historial de periodontite foram preditores estatisticamente significativos para a peri-implantite (Marrone et al., 2012b).

Também Rokn *et al.*, num estudo transversal em 134 pacientes não demonstraram um risco mais elevado de peri-implantite em pacientes com histórico de periodontite. O desacordo entre estudos pode ser explicado por diferenças nas definições de casos de periodontite e peri-implantite (Rokn et al., 2016b).

### *Tabagismo*

O tabagismo tem sido fortemente associado a periodontite crónica, perda de fixação, bem como perda de dentes. Há vários estudos que relatam a potencial associação entre o tabagismo e a peri-implantite, mas a maioria das publicações não conseguiu identificar o tabagismo como fator/indicador de risco para a peri-implantite (Axelsson et al., 1998).

As razões para as conclusões contraditórias e a aparente fraca associação entre fumadores e peri-implantistas não são atualmente compreendidas, mas podem estar relacionadas com diferenças na categorização de fumadores e não fumadores. Assim, os critérios para o fator "tabagismo" variaram consideravelmente de estudo para estudo. Além disso, todos os estudos

se basearam exclusivamente em informações comunicadas pelos pacientes para a avaliação do estado do tabagismo (Aguirre-Zorzano et al., 2014).

Em conclusão, não existem atualmente provas conclusivas que o tabaco constitui um fator/indicador de risco para a peri-implantite. No entanto, o paciente ainda é aconselhado a parar ou reduzir o consumo de tabaco após a colocação do implante, porque mesmo sem provas conclusivas de uma ligação entre tabaco e peri-implantite, é agora bem conhecido que fumar afeta a capacidade de cicatrização do tecido.

### *Diabetes*

*Diabetes mellitus* compreende um grupo de doenças metabólicas em que o tipo 1 descreve uma destruição auto-imune da produção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas e o tipo 2 é caracterizado pela resistência à insulina (Veiseh & Langer, 2015).

Vários autores indicaram que os doentes com diabetes estão em maior risco de peri-implantite. Assim, Ferreira *et al.* registaram peri-implantites em 24% dos indivíduos que foram medicados para o controlo glicémico ou apresentaram açúcar no sangue em jejum  $\geq 126$  mg/dL no exame final. Em contrapartida, apenas 7% dos doentes não diabéticos foram diagnosticados com peri-implantite (Ferreira et al., 2006).

Vários estudos não conseguiram identificar a diabetes como um risco de peri-implantite. No estudo retrospectivo de Costa *et al.*, os doentes diabéticos diagnosticados com mucosite não tinham maior risco de desenvolver peri-implantite quando comparados com os não diabéticos (Costa et al., 2011b).

Em conclusão, as provas disponíveis são inconclusivas quanto a saber se a diabetes é um fator/indicador de risco para a peri-implantite.

### *Controlo deficiente da placa/falta de terapia de manutenção regular*

A placa bacteriana visível é uma película esbranquiçada que se deposita sobre a superfície do dente. Consiste principalmente em proteínas salivares, alimentos (açúcares e ácidos), bactérias e as toxinas por elas segregadas. Há provas de que um controlo deficiente da placa bacteriana e a falta de terapia de manutenção regular constituem factores/indicadores de risco para a peri-implantite (Costa et al., 2011b).

### II.5.3 Evolução da peri-implantite

Não seria ético permitir a peri-implantite evoluir e estudá-la sem tratar o doente, razão pela qual a maioria dos estudos são feitos em modelos animais. O chamado "modelo de ligadura" é frequentemente utilizado para estudos experimentais da peri-implantite em animais. O protocolo compreende uma fase de decomposição ativa do tecido em torno de implantes osteointegrados, incluindo a formação de placas e a colocação de ligaduras em posição submucosa. A ligadura quebra o selo da mucosa do implante e promove a formação de biofilme bacteriano submucoso. A lesão inflamatória subsequente inicia a destruição dos tecidos, incluindo a perda óssea. Também após a remoção das ligaduras ocorre formação contínua de placa bacteriana, e pode ocorrer a progressão da doença. Este modelo imita assim a peri-implantite que ocorre naturalmente. Quando comparada com a periodontite induzida experimentalmente, as lesões associadas à peri-implantite experimental demonstram maiores infiltrados de células inflamatórias e perda óssea mais rápida e pronunciada. Após um período de várias semanas de formação da placa após a remoção da ligadura, a progressão espontânea da peri-implantite foi associada a inflamação grave e destruição dos tecidos. A progressão da doença foi influenciada pelas características da superfície do implante com maior gravidade nos implantes com superfícies modificadas em relação aos não modificados (Klinge et al., 2018; Nguyen Vo et al., 2016).

Estudos prospectivos avaliando o início e a progressão da peri-implantite natural não podem ser realizados por razões éticas óbvias. Contudo, estudos observacionais retrospectivos empregando modelos de curvas de crescimento a vários níveis forneceram estimativas estatísticas sobre o início e padrão da perda óssea associada à peri-implantite (Nguyen Vo et al., 2016).

Fransson *et al.* avaliaram 182 pacientes com um total de 419 implantes (superfícies maquinadas/torcidas, sem procedimentos de enxertia óssea, restaurações fixas) que apresentavam perda óssea progressiva. Para estes implantes, os níveis ósseos foram avaliados utilizando radiografias intra-orais obtidas entre o exame de 1 ano e um período de seguimento de 5 a 23 anos (média: 11,1 anos). A perda óssea média foi de 1,7 mm e as percentagens acumuladas de implantes com perda óssea  $\geq 1$  mm,  $\geq 2$  mm, ou  $\geq 3$  mm foram de 68%, 32% e 10%, respetivamente. Um modelo de curva de crescimento multinível revelou que o padrão de perda óssea não era linear, acelerando e demonstrando uma maior variância ao longo do tempo, o que foi atribuído à heterogeneidade dos sujeitos (Fransson et al., 2010).

#### II.5.4 Terapia e influência da superfície

Os principais objetivos de tratamento da peri-implantite são resolver a inflamação e parar a progressão da doença e da perda óssea. A descontaminação da superfície é importante durante o tratamento. Não existe um “Gold Standard” no tratamento da peri-implantite (Klinge et al., 2018).

A maioria das estratégias publicadas para a terapia da peri-implantite baseia-se principalmente nos tratamentos utilizados para doentes com periodontite. A razão é que a forma de colonização bacteriana, das superfícies dentárias e dos implantes, segue princípios semelhantes, e é geralmente aceite que o biofilme microbiano desempenha um papel análogo no desenvolvimento da inflamação peri-implantar. Para o tratamento da peri-implantite, tanto as terapias conservadoras (não cirúrgicas) como as terapias cirúrgicas podem ser aplicadas. Deste modo, os tratamentos cirúrgicos podem ser feitos utilizando abordagens ressectivas ou regenerativas (Davies, 2003b).

Além da medicação e do tratamento manual (por exemplo, com curetas, ultra-sons e sistemas de polimento de ar), técnicas inovadoras, tais como métodos terapêuticos suportados por laser e fotodinâmicos foram descritas recentemente como opções terapêuticas conservadoras (de Waal et al., 2012).

O tratamento manual básico pode ser fornecido por curetas de teflon, carbono, plástico e titânio. Devido ao facto de a terapia com curetas convencionais ser capaz de modificar a superfície do implante e poder tornar a superfície áspera, foi recomendado que o material da ponta seja mais mole do que o titânio (Davies, 2003b).

Existem numerosos estudos *in vitro* e *in vivo* sobre a aplicação de medicamentos como parte do tratamento da mucosite e da peri-implantite. No entanto, devido a diferenças na conceção de todos os estudos, a comparação destes estudos é difícil. As seguintes terapias podem ser distinguidas:

*Lavagens anti-sépticas ou aplicação de antibióticos sistémicos ou fornecidos localmente.*

Numa revisão feita por Javed et al., resumindo nove estudos, as aplicações de antibióticos sistémicos e locais (por exemplo, tetraciclina, doxiciclina, amoxicilina, metronidazol, cloridrato de minoxiciclina, ciprofloxacina, sulfonamidas + trimetoprim) levaram a reduções

significativas da profundidade da bolsa num período entre um e seis anos (Javed et al., 2013; Klinge et al., 2018).

A aplicação de clorexidina resultou na redução da profundidade da bolsa, num ganho de insrção do implante e numa diminuição da inflamação medida pelo nível dos marcadores inflamatórios IL-1 beta, VEGF e PGE-2 em vários estudos (Javed et al., 2013).

Os antibióticos locais ou sistémicos são uma opção terapêutica adicional. Em combinação com outros tratamentos conservadores ou cirúrgicos, resulta em reduções mais eficientes dos sintomas da peri-implantite clínica. A simples administração de antibióticos não é uma opção de tratamento (Javed et al., 2013; Klinge et al., 2018).



### III. CONCLUSÃO

A análise da informação relatada nesta tese mostra que a dinâmica celular na interface osso/implante, em escalas micro e nano, não é completamente conhecida. Em particular, os primeiros eventos que assinalam a interação osso/biomaterial desde os primeiros segundos de implantação não são fáceis de estudar *in vivo*.

A nanotografia tem um papel particularmente importante na adesão celular, pois é a esta escala que as proteínas da superfície celular podem reagir para aderir à superfície do implante. A nossa tese também destacou o papel importante e múltiplo das células macrofágicas, as primeiras células a aderir.

De facto, a maioria dos dados disponíveis são provenientes de estudos *in vitro*. É importante continuar a investigação nesta área, uma vez que uma melhor compreensão dos mecanismos celulares relacionados com a colonização e mineralização celular poderá melhorar a taxa de sucesso e duração dos implantes dentários.

Um maior conhecimento destes mecanismos reduziria o número de casos de peri-implantite que são a principal causa de fracasso.

Além disso, é necessária uma maior investigação para compreender a peri-implantite, cujos mecanismos ainda não são totalmente compreendidos, apesar de já sabermos que a composição do biofilme é menos importante do que um desequilíbrio entre as espécies presentes. Além disso, ainda não existe um tratamento ideal da peri-implantite, o que facilitaria o acompanhamento dos pacientes e a harmonização dos resultados dos estudos.



## IV. BIBLIOGRAFIA

Adachi, T., Kameo, Y., & Hojo, M. (2010). Trabecular bone remodelling simulation considering osteocytic response to fluid-induced shear stress. *Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 368(1920), 2669-2682. <https://doi.org/10.1098/rsta.2010.0073>

Aguirre-Zorzano, L. A., Estefanía-Fresco, R., Telletxea, O., & Bravo, M. (2014). Prevalence of peri-implant inflammatory disease in patients with a history of periodontal disease who receive supportive periodontal therapy. *Clinical Oral Implants Research*, 26(11), 1338-1344. <https://doi.org/10.1111/clr.12462>

Albrektsson, T., & Jacobsson, M. (1987). Bone-metal interface in osseointegration. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 57(5), 597-607. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(87\)90344-1](https://doi.org/10.1016/0022-3913(87)90344-1)

Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2019). On osseointegration in relation to implant surfaces. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 21(S1), 4-7. <https://doi.org/10.1111/cid.12742>

Al-Ekrish, A., Widmann, G., & Alfadda, S. (2018). Revised, Computed Tomography–Based Lekholm and Zarb Jawbone Quality Classification. *The International Journal of Prosthodontics*, 31, 342-345. <https://doi.org/10.11607/ijp.5714>

Al-Ekrish, & M.Ekram. (2011). A comparative study of the accuracy and reliability of multidetector computed tomography and cone beam computed tomography in the assessment of dental implant site dimensions. *Dentomaxillofac Radiol*, 67-75. <https://doi.org/10.1259/dmfr/27546065>

Alghamdi, H. (2018). Methods to Improve Osseointegration of Dental Implants in Low Quality (Type-IV) Bone: An Overview. *Journal of Functional Biomaterials*, 9(1), 7. <https://doi.org/10.3390/jfb9010007>

Anders Palmquist. (2018). A multiscale analytical approach to evaluate osseointegration. *Journal Of Materials Science*. Published. <https://doi.org/10.1007/s10856-018-6068-y>

Arthur Belém Novaes Jr. (2010). Influence of implant surfaces on osseointegration. *Brazilian Dental Journal*. Published. <https://doi.org/10.1590/S0103-64402010000600001>

Attia, S., Narberhaus, C., Schaaf, H., Streckbein, P., Pons-Kühnemann, J., (2020). Long-Term Influence of Platelet-Rich Plasma (PRP) on Dental Implants after Maxillary Augmentation: Implant Survival and Success Rates. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 391. <https://doi.org/10.3390/jcm9020391>

Axelsson, P., Paulartder, J., & Lindhe, J. (1998). Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-old individuals. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(4), 297-305. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02444.x>

Ayşe Gulsahi. (2011). Bone Quality Assessment for Dental Implants. *Implant Dentistry*, 437-447. [https://books.google.pt/books?hl=fr&lr=&id=UXWfDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA437&dq=bone+quality+dental+implants&ots=CVvtr90hpW&sig=IuKBpdP17FpgNNJRhZfNqYcNuEE&redir\\_esc=y#v=onepage&q=bone%20quality%20dental%20implants&f=false](https://books.google.pt/books?hl=fr&lr=&id=UXWfDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA437&dq=bone+quality+dental+implants&ots=CVvtr90hpW&sig=IuKBpdP17FpgNNJRhZfNqYcNuEE&redir_esc=y#v=onepage&q=bone%20quality%20dental%20implants&f=false)

Bakker, A., Klein-Nulend, J., & Burger, E. (2004). Shear stress inhibits while disuse promotes osteocyte apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 320(4), 1163-1168. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.06.056>

Barfeie, A., Wilson, J., & Rees, J. (2015). Implant surface characteristics and their effect on osseointegration. *British Dental Journal*, 218(5), E9. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.171>

Baron, R. (2001). L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. *médecine/sciences*, 17(12), 1260-1269. <https://doi.org/10.1051/medsci/200117121260>

Bornstein, M. M., Valderrama, P., Jones, A. A., Wilson, T. G., Seibl, R., & Cochran, D. L. (2008). Bone apposition around two different sandblasted and acid-etched titanium implant surfaces: a histomorphometric study in canine mandibles. *Clinical Oral Implants Research*, 19(3), 233-241. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2007.01473.x>

Bosshardt, D. D., Chappuis, V., & Buser, D. (2016). Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. *Periodontology 2000*, 73(1), 22-40. <https://doi.org/10.1111/prd.12179>

- Brett, P., Harle, J., Salih, V., Mihoc, R., Olsen, I., Jones, F., & Tonetti, M. (2004). Roughness response genes in osteoblasts. *Bone*, 35(1), 124-133. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.03.009>
- Bruno Ramos Chrcanovic. (2017). Bone Quality and Quantity and Dental Implant Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *The International Journal of Prosthodontics*, 30(3), 219-237. <https://doi.org/10.11607/ijp.5142>
- Büchter, A., Joos, U., Wiesmann, H. P., Seper, L., & Meyer, U. (2006). Biological and biomechanical evaluation of interface reaction at conical screw-type implants. *Head & Face Medicine*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/1746-160x-2-5>
- Burger, E. H., & Klein-Nulend, J. (1999). Mechanotransduction in bone—role of the lacunocanalicular network. *The FASEB Journal*, 13(9001). <https://doi.org/10.1096/fasebj.13.9001.s101>
- Carlos Nelson Elias, & Felipe AssisRocha. (2012). Influence of implant shape, surface morphology, surgical technique and bone quality on the primary stability of dental implants. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 16, 169-180. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2012.10.010>
- Chan, Hsun-Liang, & Misch, Kelly. (2010). Dental Imaging in Implant Treatment Planning. *Implant Dentistry*, 19(4), 288-298. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3181e59ebd>
- Chowdhary, R., Mishra, S., & Kumar, M. (2017). Anodized dental implant surface. *Indian Journal of Dental Research*, 28(1), 76. [https://doi.org/10.4103/ijdr.ijdr\\_386\\_16](https://doi.org/10.4103/ijdr.ijdr_386_16)
- Chrcanovic, B., Kisch, J., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2016). Factors Influencing Early Dental Implant Failures. *Journal of Dental Research*, 95(9), 995-1002. <https://doi.org/10.1177/0022034516646098>
- Christina Lindh, (2004). Maxillary bone mineral density and its relationship to the bone mineral density of the lumbar spine and hip. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 98(1). [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(03\)00460-8](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(03)00460-8)
- Civantos, A., Martínez-Campos, E., Ramos, V., Elvira, C., (2017). Titanium Coatings and Surface Modifications: Toward Clinically Useful Bioactive Implants. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 3(7), 1245-1261. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.6b00604>

Costa, F. O., Takenaka-Martinez, S., Cota, L. O. M., Ferreira, S. D.(2011). Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(2), 173-181. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2011.01819.x>

Cowin, S. C., Moss-Salentijn, L., & Moss, M. L. (1991). Candidates for the Mechanosensory System in Bone. *Journal of Biomechanical Engineering*, 113(2), 191-197. <https://doi.org/10.1115/1.2891234>

Davies, J. E. (2003). Understanding Peri-Implant Endosseous Healing. *Journal of Dental Education*, 67(8), 932-949. <https://doi.org/10.1002/j.0022-0337.2003.67.8.tb03681.x>

de la Riva, B., Sánchez, E., Hernández, A., Reyes, R., Tamimi, F.,(2010). Local controlled release of VEGF and PDGF from a combined brushite–chitosan system enhances bone regeneration. *Journal of Controlled Release*, 143(1), 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.11.026>

Degidi, M., Nardi, D., & Piattelli, A. (2012). 10-Year Follow-Up of Immediately Loaded Implants with TiUnite Porous Anodized Surface. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 14(6), 828-838. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2012.00446.x>

de Waal, Y. C. M., Raghoobar, G. M., Huddleston Slater, J.(2012). Implant decontamination during surgical peri- implantitis treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(2), 186-195. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12034>

Dohan Ehrenfest, D. M., Coelho, P. G., Kang, B. S., Sul, Y. T., & Albrektsson, T. (2010). Classification of osseointegrated implant surfaces: materials, chemistry and topography. *Trends in Biotechnology*, 28(4), 198-206. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2009.12.003>

Draper, H. H. (1994). Bone Loss in Animals. *Nutrition and Osteoporosis*, 53-71. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9092-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9092-4_3)

Duyck, J., Naert, I., Rønold, H. J., Ellingsen, J. E., (2001). The influence of static and dynamic loading on marginal bone reactions aroundosseointegrated implants: an animal experimental study. *Clinical Oral Implants Research*, 12(3), 207-218. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2001.012003207.x>

Esposito, M., Hirsch, J. M., Lekholm, U., & Thomsen, P. (1998). Biological factors

contributing to failures of osseointegrated oral implants, (II). Etiopathogenesis. *European Journal of Oral Sciences*, 106(3), 721-764. <https://doi.org/10.1046/j.0909-8836.t01-6-x>

Faveri, M., Figueiredo, L. C., Shibli, J. A., Pérez-Chaparro, P. J., & Feres, M. (2014). Microbiological Diversity of Peri-Implantitis Biofilms. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 85-96. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-11038-7\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-11038-7_5)

Ferreira, S. D., Silva, G. L. M., Cortelli, J. R., Costa, J. E., & Costa, F. O. (2006). Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(12), 929-935. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2006.01001.x>

Fransson, C., Tomasi, C., Pikner, S. S., Gröndahl, K., Wennström, J. L., (2010). Severity and pattern of peri-implantitis-associated bone loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(5), 442-448. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2010.01537.x>

Gan, L., Wang, J., Tache, A., Valiquette, N., Deporter, D., & Pilliar, R. (2004). Calcium phosphate sol-gel-derived thin films on porous-surfaced implants for enhanced osteoconductivity. Part II: Short-term in vivo studies. *Biomaterials*, 25(22), 5313-5321. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.12.039>

Gao, X., Fraulob, M., & Häiat, G. (2019). Biomechanical behaviours of the bone-implant interface: a review. *Journal of The Royal Society Interface*, 16(156). <https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0259>

Georgakopoulos, I. (2014). The impact of Platelet Rich Plasma (PRP) in osseointegration of oral implants in dental panoramic radiography: texture based evaluation. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. Published. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2014.11.1.059>

Geris, L., Gerisch, A., Sloten, J. V., Weiner, R., & Oosterwyck, H. V. (2008). Angiogenesis in bone fracture healing: A bioregulatory model. *Journal of Theoretical Biology*, 251(1), 137-158. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2007.11.008>

Gilbert, M., Giachelli, C. M., & Stayton, P. S. (2003). Biomimetic peptides that engage specific integrin-dependent signaling pathways and bind to calcium phosphate surfaces. *Journal of Biomedical Materials Research*, 67A (1), 69-77. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.10053>

Grandin, H. M., Berner, S., & Dard, M. (2012). A Review of Titanium Zirconium (TiZr) Alloys for Use in Endosseous Dental Implants. *Materials*, 5(8), 1348-1360. <https://doi.org/10.3390/ma5081348>

Hadjidakis, D. J., & Androulakis, I. I. (2006). Bone Remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1092(1), 385-396. <https://doi.org/10.1196/annals.1365.035>

HIRANO, T., SASAKI, H., HONMA, S., FURUYA, Y., MIURA, T., YAJIMA, Y., & YOSHINARI, M. (2015). Proliferation and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells on zirconia and titanium with different surface topography. *Dental Materials Journal*, 34(6), 872-880. <https://doi.org/10.4012/dmj.2015-129>

H.W Anselm Wilschott. (2009). *Biological aspects of bone response to mechanical stresses*. [https://www.sop.asso.fr/admin/documents/ros/ROS0000289/Rev\\_Odont\\_Stomat\\_2011\\_40\\_p7688.Insua](https://www.sop.asso.fr/admin/documents/ros/ROS0000289/Rev_Odont_Stomat_2011_40_p7688.Insua),

A., Monje, A., Wang, H. L., & Miron, R. J. (2017). Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 105(7), 2075-2089. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36060>

In-Sung Luke Yeo. (2019). Modifications of Dental Implant Surfaces at the Micro- and Nano-Level for Enhanced Osseointegration. *Dental Implant Materials*. Published. <https://doi.org/10.3390/ma13010089>

Itoh, D., Yoneda, S., Kuroda, S., Kondo, H., Umezawa, A., Ohya, K., Ohyama, T., & Kasugai, S. (2002). Enhancement of osteogenesis on hydroxyapatite surface coated with synthetic peptide (RGDT) in vitro. *Journal of Biomedical Materials Research*, 62(2), 292-298. <https://doi.org/10.1002/jbm.10338>

Javed, F., AlGhamdi, A. S. T., Ahmed, A., Mikami, T., Ahmed, H. B., & Tenenbaum, H. C. (2013). Clinical efficacy of antibiotics in the treatment of peri-implantitis. *International Dental Journal*, 63(4), 169-176. <https://doi.org/10.1111/idj.12034>

Jean-Marie Delaisse. (2014). The reversal phase of the bone-remodeling cycle: cellular prerequisites for coupling resorption and formation. *Bone Key Reports*. Published. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2014.56>

- Jean-Marie Delaisse. (2020). Re-thinking the bone remodeling cycle mechanism and the origin of bone loss. *Bone*, 141. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115628>
- Joos, U., Wiesmann, H., Szuwart, T., & Meyer, U. (2006). Mineralization at the interface of implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 35(9), 783-790. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2006.03.013>
- Junker, R., Dimakis, A., Thoneick, M., & Jansen, J. A. (2009). Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 20, 185-206. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01777.x>
- Kämmerer, P., Heller, M., Brieger, J., Klein, M., Al-Nawas, B., & Gabriel, M. (2011). Immobilisation of linear and cyclic RGD-peptides on titanium surfaces and their impact on endothelial cell adhesion and proliferation. *European Cells and Materials*, 21, 364-372. <https://doi.org/10.22203/ecm.v021a27>
- Kaspar, D., Seidl, W., Neidlinger-Wilke, C., Beck, A., Claes, L., & Ignatius, A. (2002). Proliferation of human-derived osteoblast-like cells depends on the cycle number and frequency of uniaxial strain. *Journal of Biomechanics*, 35(7), 873-880. [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(02\)00058-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(02)00058-1)
- K.D.Vernon-Parry. (2000). Scanning Electron Microscopy: an introduction. *III-Vs Review*, 13(4). [https://doi.org/10.1016/S0961-1290\(00\)80006-X](https://doi.org/10.1016/S0961-1290(00)80006-X)
- Khalil, D., & Hultin, M. (2019). Peri-implantitis Microbiota. *An Update of Dental Implantology and Biomaterial*. Published. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79486>
- Klinge, B., Klinge, A., Bertl, K., & Stavropoulos, A. (2018). Peri-implant diseases. *European Journal of Oral Sciences*, 126(S1), 88-94. <https://doi.org/10.1111/eos.12529>
- Lafaurie, G. I., Sabogal, M. A., Castillo, D. M., Rincón, M. V., Gómez, L. A., Lesmes, Y. A., & Chambrone, L. (2017). Microbiome and Microbial Biofilm Profiles of Peri- Implantitis: A Systematic Review. *Journal of Periodontology*, 88(10), 1066-1089. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170123>
- Lang, N. P., Salvi, G. E., Huynh-Ba, G., Ivanovski, S., Donos, N., & Bosshardt, D. D. (2011a). Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in human. *Clinical Oral Implants Research*, 22(4), 349-356. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02172.x>

Lavenus, S., Ricquier, J. C., Louarn, G., & Layrolle, P. (2010). Cell interaction with nanopatterned surface of implants. *Nanomedicine*, 5(6), 937-947. <https://doi.org/10.2217/nmm.10.54>

Leonard, G., Coelho, P., Polyzois, I., Stassen, L., & Claffey, N. (2009). A study of the bone healing kinetics of plateau versus screw root design titanium dental implants. *Clinical Oral Implants Research*, 20(3), 232-239. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2008.01640.x>

Liza J.Raggatt. (2010). Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling. *Journal of Biological Chemistry*, 285(33). <https://doi.org/10.1074/jbc.R109.041087>

MacDonald, D., Rapuano, B., Deo, N., Stranick, M., Somasundaran, P., & Boskey, A. (2004). Thermal and chemical modification of titanium–aluminum–vanadium implant materials: effects on surface properties, glycoprotein adsorption, and MG63 cell attachment *Biomaterials*, 25(16), 3135-3146. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.10.029>

Marc Bert. (2021). L'os : remaniement et cicatrisation. Dans *L'os Dentaire* (p. 38-59). Parresia.

Marrone, A., Lasserre, J., Bercy, P., & Brex, M. C. (2012). Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clinical Oral Implants Research*, 24(8), 934-940. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02476.x>

Morris, Michael D, & Mandair, Gurjit S. (2011). Raman Assessment of Bone Quality. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 469(8), 2160-2169. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1692-y>

Nguyen Vo, T. N., Hao, J., Chou, J., Oshima, M., Aoki, K., Kuroda, S., Kaboosaya, B., & Kasugai, S. (2016). Ligature induced peri-implantitis: tissue destruction and inflammatory progression in a murine model. *Clinical Oral Implants Research*, 28(2), 129-136. <https://doi.org/10.1111/clr.12770>

Nicholas A. Drage, & Richard M. Palmer. (2007). A comparison of bone mineral density in the spine, hip and jaws of edentulous subjects. *Clinical Oral Implants Research*, 18(4), 496-500. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2007.01379.x>

Parithimarkalaignan, S., & Padmanabhan, T. V. (2013). Osseointegration: An Update. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*, 13(1), 2-6. <https://doi.org/10.1007/s13191-013-0252z>.

Park, J. Y., & Davies, J. E. (2000). Red blood cell and platelet interactions with titanium implant surfaces. *Clinical Oral Implants Research*, 11(6), 530-539. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2000.011006530.x>

Parr, G. R., Gardner, L., & Toth, R. W. (1985). Titanium: The mystery metal of implant dentistry. Dental materials aspects. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 54(3), 410-414. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(85\)90562-1](https://doi.org/10.1016/0022-3913(85)90562-1)

Philip Worthington, & Jeffrey Rubenstein. (2010). The Role of Cone-Beam Computed Tomography in the Planning and Placement of Implants. *The Journal of the American Dental Association*, 141(3), 19-24. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2010.0358>

R. F. RIBEIRO-ROTTA, & A. C. PEREIRA. (2010). An exploratory survey of diagnostic methods for bone quality assessment used by Brazilian dental implant specialists. *Journal Of Rehabilitation Oral*, 37(9). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2010.02102.x>

Rokn, A., Aslroosta, H., Akbari, S., Najafi, H., Zayeri, F., & Hashemi, K. (2016). Prevalence of peri-implantitis in patients not participating in well-designed supportive periodontal treatments: a cross-sectional study. *Clinical Oral Implants Research*, 28(3), 314-319. <https://doi.org/10.1111/clr.12800>

Rupp, F., Liang, L., Geis-Gerstorfer, J., Scheideler, L., & Hüttig, F. (2018). Surface characteristics of dental implants: A review. *Dental Materials*, 34(1), 40-57. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.09.007>

S. Lettry, & B.B Seedhom. (2003). Quality assessment of the cortical bone of the human mandible. *Bone*, 32(1). [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00921-3](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00921-3).

Sakka, Salah, & Coulthard, Paul. (2009). Bone Quality: A Reality for the Process of Osseointegration. *Implant Dentistry*, 18(6), 480-485. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3181bb840d>

Scheiner, S., Pivonka, P., & Hellmich, C. (2015). Poromicromechanics reveals that physiological bone strains induce osteocyte-stimulating lacunar pressure. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 15(1), 9-28. <https://doi.org/10.1007/s10237-015-0704-y>

Schwartz, Z., & Boyan, B. D. (1994). Underlying mechanisms at the bone-biomaterial interface. *Journal of Cellular Biochemistry*, 56(3), 340-347. <https://doi.org/10.1002/jcb.240560310>

Shah, F. A., Thomsen, P., & Palmquist, A. (2019). Osseointegration and current interpretations of the bone-implant interface. *Acta Biomaterialia*, 84, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.11.018>

Stanford, C. M. (2010). Surface Modification of Biomedical and Dental Implants and the Processes of Inflammation, Wound Healing and Bone Formation. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(1), 354-369. <https://doi.org/10.3390/ijms11010354>

Steigenga, J. T., Al-Shammari, K. F., Nociti, F. H., Misch, C. E., & Wang, H. L. (2003). Dental Implant Design and Its Relationship to Long-Term Implant Success. *Implant Dentistry*, 12(4), 306-317. <https://doi.org/10.1097/01.id.0000091140.76130.a1>

Triplett, R. G., Froberg, U., Sykaras, N., & Woody, R. D. (2003). Implant Materials, Design, and Surface Topographies: Their Influence on Osseointegration of Dental Implants. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*, 13(6), 18. <https://doi.org/10.1615/jlongtermeffmedimplants.v13.i6.50>

Vairo, G., & Sannino, G. (2013). Comparative Evaluation of Osseointegrated Dental Implants Based on Platform-Switching Concept: Influence of Diameter, Length, Thread Shape, and In-Bone Positioning Depth on Stress-Based Performance. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2013, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2013/250929>

Veisheh, O., & Langer, R. (2015). A smart insulin patch. *Nature*, 524(7563), 39-40. <https://doi.org/10.1038/524039a>

Villar, C. C., Huynh-Ba, G., Mills, M. P., & Cochran, D. L. (2011). Wound healing around dental implants. *Endodontic Topics*, 25(1), 44-62. <https://doi.org/10.1111/etp.12018>

W. Nicholson, J. (2020). Titanium Alloys for Dental Implants: A Review. *Prosthesis*, 2(2), 100-116. <https://doi.org/10.3390/prosthesis2020011>

*What is Raman Spectroscopy?* (2018). Horiba. [https://www.horiba.com/en\\_en/raman-imaging-and-spectroscopy/](https://www.horiba.com/en_en/raman-imaging-and-spectroscopy/)

William C.Scarfe. (2019). Cone Beam Computed Tomography. *Oral Radiology Principles and Interpretation*, 151-180.

Xiao, G., Wang, D., Benson, M. D., Karsenty, G., & Franceschi, R. T. (1998). Role of the  $\alpha$ 2-Integrin in Osteoblast-specific Gene Expression and Activation of the Osf2 Transcription Factor. *Journal of Biological Chemistry*, 273(49), 32988-32994.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.273.49.32988>