



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**

BRENO MORAIS DAMIÃO

**NANOTECNOLOGIA EM IMPLANTODONTIA:
Tendências Atuais**

**BELO HORIZONTE
2011**

BRENO MORAIS DAMIÃO

**NANOTECNOLOGIA EM IMPLANTODONTIA:
Tendências Atuais**

Monografia apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Implantodontia.

Orientador: Prof. Luís Marcelo Groth

**Belo Horizonte
2011**

D158n Damião, Breno Moraes
2011 Nanotecnologia em implantodontia: tendências atuais / Breno Moraes
MP Damião. 2011.
48 f.: il.
Orientador: Luis Marcelo Groth
Monografia (Especialização)- Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Odontologia.
1. Implante dentário endósseo. 2. Nanotecnologia - tendências.
I. Groth, Luis Marcelo. II. Universidade Federal de Minas Gerais.
Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK D74



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Odontologia
Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 - Pampulha
Belo Horizonte – MG – 31.270-901
Tel: (31) 3499 2470 Fax: (31) 3409 -2472
Email: posgrad@odonto.ufmg.br



Ata da Comissão Examinadora para julgamento de Monografia do aluno Breno Morais Damião do **Curso de Especialização em Implantodontia**, realizado no período de 23/03/2009 a 28/02/2011.

Aos 30 (trinta) dias do mês de Março de 2011, no horário de 08:00 às 12:00 e de 14:00 às 18:00 horas, na sala de Pós-Graduação (3418) da Faculdade de Odontologia, reuniu-se a Comissão Examinadora composta pelos professores:

Prof.: Marcus Martins Guimarães

Prof.: Célio Soares de Oliveira Junior

Prof.: Luis Marcelo Groth

Em sessão pública foram iniciados os trabalhos relativos à apresentação da monografia intitulada: “**Nanotecnologia em Implantodontia: Tendências atuais**”. Terminadas as arguições, passou-se à apuração final. A nota obtida pelo aluno foi 70,0 (setenta) pontos e a Comissão Examinadora decidiu por bem considerá-lo aprovado.

Para constar, eu, Marcus Martins Guimarães, presidente da Comissão, lavrei a presente ata que assino juntamente com os demais membros da Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 30 de Março de 2011.

Prof: Luis Marcelo Groth (Orientador)

Prof: Célio Soares de Oliveira Junior

Prof: Marcus Martins Guimarães

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por todas as coisas que nos proporciona.

Aos meus pais, essenciais na minha formação e pelo grande apoio incondicional até hoje.

À Danielle, pela compreensão e companheirismo durante este período.

A tecnologia agregada à Implantodontia vem contribuir para uma das mais belas expressões dos seres humanos: o sorriso!

Autor desconhecido

DAMIÃO, BM. **Nanotecnologia em Implantodontia: Tendências Atuais.** [Monografia de Especialização] – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

RESUMO

Com a consolidação do uso clínico dos implantes osseointegrados, as pesquisas em Implantodontia na última década tem se concentrado na melhoria contínua dos expressivos índices de sucesso dos implantes. Agilizar o processo da osseointegração se tornou um objetivo na tentativa de abreviar o período de cicatrização livre de carga funcional. Visando contribuir com tais objetivos, várias linhas de pesquisa vêm estudando a influência das características topográficas da superfície dos implantes e a resposta biológica encontrada na interação existente entre a superfície do implante e os tecidos orgânicos circundantes. Diversas modificações químicas e físicas são implementadas para atender a respostas teciduais específicas. Para que o profissional possa atuar como um agente facilitador do processo de osseointegração, faz-se necessário que ele tenha o pleno conhecimento histológico e celular deste processo, que esteja atualizado quanto aos tipos de implantes disponíveis comercialmente e as características topográficas de suas superfícies em uma diversidade de biomateriais. Pode-se dizer que a tecnologia de nanociência emergiu da evolução do estudo da superfície dos implantes e da evolução do estudo da microtopografia e tem dado oportunidade de investigar as interações teciduais aos biomateriais com variadas asperezas no nível nanométrico de resolução. O desafio é avaliar adequadamente a influência e efeitos sinérgicos das modificações macro, micro e nano na resposta tecidual geral. Nos estudos realizados “in vitro” a nanotecnologia tem obtido respostas positivas em relação à osseointegração, agindo principalmente em função de maior absorção e seleção de proteínas na superfície dos implantes, estimulando, tanto direta quanto indiretamente, a proliferação de osteoblastos. Contudo, devido ao pouco tempo de observação clínica de caráter longitudinal desta recente tecnologia, não existe um consenso na comunidade científica odontológica sobre o real benefício da texturização dos implantes dentais a médio e longo prazos, como também não são previsíveis os possíveis prejuízos à osseointegração advindos da liberação de subprodutos decorrentes da corrosão de superfícies, bem como da contaminação iônica sistêmica de órgãos e tecidos. Muitos estudos ainda precisam ser realizados para que sejam estabelecidos confiáveis modelos de padronização, realização e linhas de pesquisa, mas espera-se que a nanotecnologia possa acelerar o processo de cicatrização para recebimento de carga nos implantes orais e que seja alcançada uma melhoria na estatística de sucesso em inserção de implantes em áreas consideradas de baixa qualidade óssea.

Palavras-chave: Implantes dentais; Nanotecnologia; Osseointegração; Superfície dos implantes.

DAMIÃO, BM. **Nanotechnology in Implantology: Current trends.** [Monografia de Especialização] – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

ABSTRACT

With the clinical establishment of osseointegrated implants, Implantologic researches in the last decade have focused on the continuous advancements in the success rates of implant procedures. Celerity in osseointegration process, in order to lessen cicatrization period to functional charges has become a goal. Aiming at contributing with such goals, several research lines currently approach the influence of implant surface topographic characteristics and the biological response in the interaction among this surface and organic surrounding tissues. Several modifications, either chemical and physical, have been implemented to meet specific tissue response. In order for the clinician could ease osseointegration process, is mandatory that he has a deep knowledge on the histology involved and be updated as to the types of implant commercially available and its topographic surface characteristics among a variety of biomaterials. It might be said that technology involved in Nanoscience arose from researches on implant surface and microtopography, and it has created opportunities of investigations on tissues interaction with different texture materials at a nanometric resolution level. The challenge then is to properly evaluate the influence of synergic effects in macro, micro and nano modifications according to overall tissue response. *In vitro* studies have found positive response to nanotechnology in the field of osseointegrated implants, primarily related to greater absorption and protein selection at implant surface level. That stimulates, directly or indirectly, osteoblasts proliferation. However, due to the limited clinical observation of this new technology, there is not yet consensus in dental research community as to the long/medium term benefits of dental implants texturing; there is also lack of predictability in relation to the possible damaging effect on osseointegration due to release products resulting from the corrosion of surfaces, as well as ionic contamination affecting organs and tissues. Further studies are necessary to set reliable models of standardization, performance and lines of research, even though is expected that Nanotechnology is going to lessen cicatrization process, enabling implant charges and improvement in statistical rates of success in implant insertion, even in low bone quality sites.

Keywords: Dental implants; Nanotechnology; Osseointegration; Implant surface.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Visão macroscópica de implante rosqueado de superfície lisa.	21
Figura 2 -	Topografia da superfície do implante do Sistema Branemark rosqueado de superfície lisa.....	21
Figura 3 -	Scanneamento de microscopia eletrônica de jateamento (a, b) e jateamento/Ca (c, d). Implantes com aumento de 1.000x (a, c) e 30.000x (b, d). Formação da nanoestrutura (setas) pode ser observado na superfície de implante jateada/Ca.....	29
Figura 4 -	Cortes histológicos dos 3 grupos de implantes após 4 semanas. À esquerda grupo controle, do meio grupo BDCaP e a direita grupo EDHA. Formação óssea foi observada nos grupos controle e BDCaP enquanto que no grupo EDHA o novo osso formado tornou-se mais compacto. O contato osso-implante (BIC) foi mais extensivo no grupo EDHA.....	32
Figura 5 -	Cortes histológicos dos 3 grupos de implantes após 8 semanas. À esquerda grupo controle, do meio grupo BDCaP e a direita grupo EDHA. Cavidades no osso medular apareceram mais freqüentemente no grupo BDCaP que no grupo controle e no grupo EDHA. Observa-se maior contato osso-implante no grupo EDHA.....	32
Figura 6 -	Imagem de corte histológico de grupo controle após período de 4 semanas. Superfície de implante não está totalmente coberta por novo osso (azul de toluidina, aumento em 50x).....	34
Figura 7 -	Imagem de corte histológico de grupo controle após período de 8 semanas. Porções maiores do implante estão cobertas por tecido medular (azul de toluidina, aumento de 25x).....	34
Figura 8 -	Superfície Nanotite após 4 semanas, grupo teste. Uma camada quase contínua recobre a superfície do implante seguindo padrão típico de osteocondução (azul de toluidina, aum.em 50x)	34
Figura 9 -	Superfície Nanotite após 8 semanas, grupo teste. Camada óssea de aproximadamente 100 µm cobre a superfície do implante com osteóide e osteoblastos sugerindo atividade de cicatrização óssea (azul de toluidina com aumento de 25x).....	34
Figura 10 -	A) Vista histológica do SEI controle. É possível observar nova formação óssea trabecular com grandes espaços medulares (MS) contendo numerosos vasos sanguíneos (*); (B) Imagem CLSM revelando a deposição óssea inicial na região entre espiras (setas).....	36
Figura 11 -	(A) Visão histológica do SEI teste. Osso pré-existente em B está conectado com o novo osso trabecular formado que está em contato próximo com a superfície do implante (setas); (B) Imagem CLSM revelando detalhes da nova formação óssea aderida intimamente na superfície do implante (setas).....	37

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Métodos de tratamentos de superfícies.....	24
Tabela 1 - Análise histomorfométrica SEI.....	35

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

°C = Graus Celsius

µm = Micrômetro

Ac = Condicionamento ácido

BDCaP = Fosfato de cálcio biomimeticamente depositado

BIC = Bone to implant contact (contato osso-implante)

BMP = Bone Morphogenetic protein (proteína óssea morfogenética)

Ca = Cálcio

CaP = Fosfato de cálcio

CaTiO₃ = Titanato de cálcio

CLMS = Confocal laser scanning microscopy

EDHA = Hidroxiapatita eletroquimicamente depositada

FGF = Fibroblast Growth Fator (fator de crescimento dos fibroblastos)

HA = Hidroxiapatita

mm = Milímetro

nm = Nanômetro

OCP = Fosfato de octacálcio

PCR = Reação de cadeia de polimerase

Ra = Média da rugosidade bidimensional

rMSCs = Células-tronco mesenquimais de ratos

RNA_m = Ácido ribonucléico

RUNX-2 = Fator de transcrição 2

S_a = Média aritmética da rugosidade sobre a superfície medida em três dimensões

SAMs = Self assembled monolayers

SBF = Fluido corporal simulado

S_{ci} = Índice de retenção do fluido do núcleo

S_{dr} = Razão entre a área de superfície desenvolvida e a área de referência plana

S_{ds} = Número de picos por unidade de área

SEI = Site Evaluation Implant

TGF- β = Transforming growth factor beta (fator beta transformador do crescimento)

Ti = Titânio

TiO₂ = Óxido de titânio

VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor (fator de crescimento vascular endotelial)

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	12
2.	OBJETIVOS.....	14
3.	METODOLOGIA.....	15
4.	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
4.1	Osseointegração.....	16
4.2	Adesão celular, propagação e motilidade.....	18
4.3	Tipos de superfícies.....	20
4.3.1	<i>Superfícies lisas</i>	21
4.3.2	<i>Superfícies texturizadas</i>	21
4.3.2.1	Método de Adição.....	22
4.3.2.2	Método de Subtração.....	23
4.4	Tratamento de superfície x resposta biológica.....	24
4.5	Nanotecnologia.....	25
4.5.1	<i>Métodos de criação de nanoestrutura na superfície dos implantes</i>	26
4.6	Relatos de Casos.....	27
4.6.1	<i>Estudos realizados “in vitro”</i>	27
4.6.2	<i>Estudos realizados em animais</i>	27
4.6.3	<i>Estudos realizados em humanos</i>	33
4.7	Cerâmica na superfície dos implantes.....	37
5.	DISCUSSÃO.....	39
6.	CONCLUSÃO.....	43
	REFERÊNCIAS.....	44

1. INTRODUÇÃO

Uma das descobertas mais relevantes da Odontologia clínica do século XX se baseia no processo biológico da osseointegração ou aposição de matriz óssea calcificada sobre a superfície de um material sintético implantado através de técnicas cirúrgicas específicas (DINATO e POLIDO, 2004).

Implantes osseointegrados são previsíveis em diversas situações, mas em osso de baixa qualidade são imprevisíveis. Modificando a superfície do implante e a taxa de osso acumulado ao redor do mesmo, clínicos podem obter melhores respostas em inadequada qualidade óssea. Objetiva-se, com a alteração da superfície do implante aumentar o contato entre osso-implante, assim como diminuir o tempo de cicatrização. O resultado para essa interação entre o implante e o osso é grandemente atribuído ao aumento da atividade de osteoblastos na superfície do implante. Alguns estudos vêm demonstrando que superfícies nanométricas podem aumentar a diferenciação óssea celular, adesão e produção de matriz óssea, todas essas vitais para formação interfacial óssea, o que pode ser importante na resposta de longo período na resposta de superfície. A adesão celular e a função podem ser modificadas pela alteração e absorção de proteínas nas superfícies modificadas (interação indireta) ou possibilidade de interação de células em escala atômica relacionando-se diretamente com a própria superfície do implante (MENDONÇA et al., 2009).

A evolução da engenharia, a produção e controle de estruturas submicroscópicas denominada de nanoestrutura tem mudado a conformação eletrônica dos materiais, o que tem apresentado uma melhora nos níveis de resposta celular e dos tecidos. Tem sido documentado que implantes recobertos com hidroxiapatita (HA) possuem melhores propriedades osseocondutivas quando comparados com implantes sem esse revestimento. O aumento das propriedades osseocondutivas de implantes revestidos de cerâmica bioativa pode ser um fator significativo na sobrevida dos implantes especialmente em áreas onde a quantidade e a qualidade óssea estão comprometidas (COELHO et al., 2008).

A osseocondutividade para a ancoragem do implante no tecido ósseo é um fator fundamental para o sucesso da osseointegração. A superfície dos

implantes incluindo topografia, composição e geometria parecem ser decisivos aos índices de menor ou maior sucesso entre implantes orais (LEE et al., 2009).

Atualmente, implantes com superfície rugosa têm atingido maiores taxa de sucesso em osso de baixa qualidade quando comparados com implantes de superfície lisa, pois estimulam a osseointegração pelo aumento do contato osso-implante. Vários estudos têm demonstrado que o aumento na composição de cálcio acima da camada de óxido no implante resulta no aumento da adesão celular pelo aumento de absorção de proteína sobre a superfície de titânio em pH fisiológico (SUH JY et al., 2006).

O desenvolvimento da nanotecnologia é uma realidade muito próxima na utilização da prática clínica na Implantodontia, mesmo com a falta de padronização/hierarquização dos estudos sobre o tema com abordagem das variáveis: tipos de superfícies, biomateriais, macrotopografia, microtopografia, nanotecnologia, estudos “*in vitro*”, estudos clínicos padronizados e resultados longitudinais.

2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem por objetivo, através de uma revisão de literatura, estudar acerca da nanotecnologia existente na superfície dos implantes orais:

- ⇒ Evolução histórica;
- ⇒ Vantagens e indicações de uso;
- ⇒ Resposta fisiológica do organismo;
- ⇒ Nível de confiabilidade para uso clínico.

3. METODOLOGIA

Esta pesquisa se baseou no banco de dados Pub Med, utilizando-se como palavras-chave nanotecnologia e implantes dentais. Foram encontrados 26 artigos, sendo considerados pertinentes ao tema e disponibilizados pelo Portal Capes 16 artigos. A partir destes 16 artigos, novas referências foram obtidas e selecionadas, perfazendo um total de 26 artigos levantados nesta pesquisa bibliográfica.

Do total dos artigos pesquisados, apenas três eram de estudos clínicos controlados e randomizados sendo que foram encontrados e utilizados dois destes artigos neste trabalho.

O capítulo *Superfície dos implantes - O estágio atual* do livro publicado em 2004 por Dinato e Polido - *Implantes osseointegrados: Cirurgia e Prótese* - foi também de grande contribuição ao estudo, além de uma monografia – *Superfície dos implantes dentais: macro e microestrutura* – com abordagens concernentes ao tema também foi utilizada para enriquecimento deste trabalho.

Foi realizada ainda pesquisa em caráter de complementação no site <www.implantenews.com.br> no qual foram relacionados mais dois artigos sobre nanotecnologia e implantes dentais.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Osseointegração

O conceito de osseointegração fundamentado pelo Prof. Branemark na década de 60 consistia em “uma conexão direta, estrutural e funcional entre o osso vital organizado e a superfície de um implante de titânio capaz de receber carga funcional” (BRANEMARK et al., 1969).

Para o sucesso da osseointegração, alguns fatores como a biocompatibilidade, o desenho do implante, as condições da superfície do implante, o estado do hospedeiro, a técnica cirúrgica e o controle das cargas após a instalação dos implantes são determinantes (ALBREKTSSON et al., 1981).

Inicialmente, os implantes osseointegrados constuíam uma modalidade de tratamento apenas para pacientes totalmente edentados. Com a evolução da técnica, os pacientes edentados parciais foram incluídos nesta terapia. Com isso, regiões de pior qualidade óssea começaram a receber implantes, o que reduziu os índices de sucesso dos implantes com as superfícies usinadas. Iniciou-se, assim, o estímulo à pesquisa e ao desenvolvimento de novas superfícies de implantes que possibilitassem menor tempo de cicatrização (ALBREKTSSON et al., 1981; GROISMAN e VIDIGAL-JR., 2005).

Atualmente existe a preocupação de se adequar a forma do implante ao sítio ósseo receptor, sendo que para isso é necessário que o cirurgião dentista conheça as propriedades dos materiais utilizados, visto que existe no mercado uma diversidade de formas e desenhos de implantes comercializados (MARIANO, 2003).

Dinato, Polido (2004) classificam o tecido de cicatrização entre implante e tecido ósseo desde sua fase de instalação até sua fase de maturação em três etapas:

1. As primeiras reações químicas entre a superfície estéril do implante e os tecidos orgânicos são regulados pelos fluidos orais. É formada na superfície do implante uma camada de macromoléculas glicoproteicas e água, que será determinante como parte do substrato para adesão,

proliferação, diferenciação e síntese protéica de células de fenótipo osteoblástico. Começa-se então a liberação de proteínas e enzimas reguladoras do processo de diferenciação celular, entre elas os fatores de crescimento (BMPs; TGF- β ; FGF; VEGF) e citocinas. Células do tecido conjuntivo presente na medula óssea, diferenciam-se em células do fenótipo osteoblástico e fibroblástico, sintetizando proteínas necessárias para a composição de tecidos calcificados e não calcificados responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção do processo de osseointegração;

2. Observa-se a presença de um tecido de granulação entre a base óssea e o implante com a deposição de matriz colágena não calcificada e a consequente formação de matriz fibrosa, ou matriz óssea dita primária, sendo processo semelhante ao ocorrido em fraturas ósseas. A partir dessa matriz começa o agregamento de cálcio, fosfato, magnésio e sódio, entre outros componentes em sítios localizados entre as fibras colágenas, sendo esse responsável pela maturação estrutural do tecido.
3. Desencadeia-se modelamento e posterior remodelamento dessa cobertura parcialmente mineralizada em torno do implante, regulados entre outros fatores pela carga funcional recebida e por aspectos sistêmicos do paciente.

As tendências atuais na terapia de implantes dentais incluem o uso de superfícies de implantes endósseos com topografias de nanoescala. O objetivo da revisão de literatura realizada por Mendonça et al. (2008) é considerar o papel da modificação topográfica de nanoescala, modificação dos substratos de titânio para o propósito de melhorar a osseointegração. A nanotecnologia oferece aos mecanismos biológicos, novas formas de interagir com processos fisiológicos relevantes. Além disso, a nanotecnologia tem fornecido meios de entender e obter funções celulares específicas. A modificação em nanoescala pode alterar a química e/ou topografia da superfície do implante. Diferentes métodos têm sido descritos para modificar os substratos de titânio com aspectos de nanoescala. Tais alterações mudam a interação da superfície do implante com íons, biomoléculas e células. Estas interações podem influenciar favoravelmente as atividades moleculares e

celulares e alterar o processo de osseointegração. Estudos de cultura celular revelam que existe uma variedade de topografias de nanoescala que promovem o programa molecular osteoindutivo para células osteoprogenitoras aderentes. Adicionalmente, alterações em nanoescala podem promover o comportamento de adesão óssea na interface de osso-titânio. A modificação em nanoescala das superfícies de implantes de titânio endósseos aumenta a formação de osso interfacial medida como BIC. Neste momento, ambos os implantes endósseos de titânio modificados com ácido hidrofúrico com aspectos de nanoescala e 2 implantes de titânio modificados por fosfato de cálcio em nanoescala estão disponíveis para uso clínico. Os riscos e benefícios potenciais da manipulação das interfaces do biomaterial na nanoescala serão definidos pela avaliação clínica de longo prazo de tais dispositivos endósseos.

4.2 Adesão celular, propagação e motilidade

Há de se considerar que no processo de osseointegração, inicialmente a superfície dos implantes entra em contato com o sangue, ou seja, com o coágulo e as células sanguíneas. Ocorre nesta ocasião a adesão de proteínas do sangue (como plaquetas e fibrinogênio) à superfície de TiO_2 anteriormente à adesão de células osteogênicas, sendo responsáveis pela formação de uma rede de fibrina. Desta forma, acontece a interação das células osteogênicas com uma camada de TiO_2 modificada por células sanguíneas. Esta, por sua vez, é regulada por características químicas e topográficas da superfície do implante que irão influenciar na natureza da composição subsequente do filme de proteínas que é adsorvido na superfície do implante e irão guiar a osteogênese. Após a aposição das células sanguíneas sobre a superfície do implante, uma matriz óssea é formada, onde o osso neoformado é posteriormente remodelado, criando em sítios específicos uma interface osso-implante entre o novo e o velho osso. Estes processos são extremamente dependentes da topografia dos implantes (DAVIES, 1998).

Nanocaracterísticas afetam tanto adesão celular quanto motilidade celular. Ambas as características são atribuídas em parte pela função das integrinas. O substrato subjacente da topografia influencia o comportamento celular diretamente

quanto indiretamente. As interações indiretas são realizadas pela interposição de proteínas aderentes. As interações diretas envolvem receptores de integrina com a superfície que pode transmitir sinais de controle de adesão, propagação e motilidade celular. Nanocaracterísticas da superfície de aloplásticos pode ter um atributo único afetando as interações celulares. Tanto a dimensão quanto a densidade das nanocaracterísticas afetam o comportamento celular; tem sido sugerido que características de 70 a 100 nm na superfície dos implantes funcionam na adesão celular focal. A topografia em nanoescala afeta as propriedades mecânicas individuais da célula atuando na remodelação na base do citoesqueleto ou mudanças mais complexas nas membranas celulares (MENDONÇA, 2009).

Sevenborg et al. (2009) descreve a superfície dos implantes como estruturas mensuráveis em escala de mm, μm e nm. Essas estruturas de superfície têm influenciado a resposta de cicatrização e até agora têm sido limitadas aos mm (design do implante) e aos μm (rugosidade de superfície). O formato do tipo parafuso e a superfície moderadamente rugosa entre 1 a 2 μm tem dominado os implantes orais comercialmente. Mudanças realizadas em níveis micrométricos podem acarretar em mudanças em níveis nanométricos. Mesmo clinicamente sem serem bem conhecidas, as estruturas nanométricas recentemente em estudos “*in vitro*” têm demonstrado sua importância na superfície dos implantes. Teoricamente essas estruturas podem ter grande importância de como e quando ocorre a adesão das proteínas na superfície do implante o que pode influenciar estágios precoces na cicatrização óssea e quando realizar reabilitação protética nos implantes. Vários estudos têm demonstrado aumento na resposta celular em culturas de células crescendo em superfícies de nanoestruturas.

Para ser classificada como nanoestrutura, uma estrutura deve ter ao menos uma das três dimensões variando entre 1 a 100 nanômetros. O limite máximo de 100 nanômetros é baseado no Sistema Internacional de Unidades, mas na prática esse valor máximo quando não ultrapassa a 500 nm é geralmente classificado como nanoestrutura também, lembrando que 500 nm já corresponde a meio micrômetro. A microrrugosidade ideal para formação óssea é obtida em implantes moderadamente rugosos, com o desvio da altura média (S_a) igual a 1,5 μm (características micrométricas) (MEIRELLES, 2010).

Não existe risco em potencial na utilização de nanoestruturas quando essas estiverem adequadamente estáveis na superfície dos implantes dentários. A

preocupação existe nos casos onde as nanoestruturas são adicionadas e apresentam o risco de deslocamento, o que representaria um risco de perda óssea associada à inflamação local em função da fagocitose desta partícula. Além da reabsorção óssea, existe o problema do rompimento da interface osso-implante quando essa estrutura “descola” da superfície. Em geral, a preocupação não afeta os métodos de subtração, pois a maioria dos problemas observados até hoje foram com partículas adicionadas e com dimensões maiores (MEIRELLES, 2010).

4.3 Tipos de superfícies

A topografia da superfície dos implantes diz respeito ao grau de rugosidade e à orientação das irregularidades da superfície. Por muito tempo, os implantes originais de Branemark, usinados com uma rugosidade entre 0,5 μm e 1,0 μm na superfície eram considerados como padrão ouro de acordo com os resultados obtidos em estudos clínicos longitudinais. Contudo, no início dos anos 90, estudos experimentais comprovaram que implantes com rugosidades em torno de 1,5 μm apresentavam melhores respostas do tecido ósseo em comparação aos usinados de 1,0 μm e também de plasma spray de 2,0 μm (GROISMAN e VIDIGAL-JR., 2005; ELIAS et al., 2008).

Estudo realizado por Brandão et al. (2010) indicou que as características químicas das superfícies dizem respeito à energia de superfície e carga. Uma alta energia de superfície apresenta melhor molhabilidade e uma maior afinidade por adsorção. Isto determina se a superfície é hidrofílica ou hidrofóbica; sendo assim, pelo menos em teoria, implantes com alta energia de superfície devem apresentar uma osseointegração mais forte do que implantes com baixa energia de superfície, devido a melhor adsorção de proteínas.

4.3.1 Superfícies lisas

Os implantes de superfícies lisas são aqueles que receberam somente a usinagem ou o corte da peça metálica durante o processo de fabricação. Seu aspecto macroscópico assemelha-se ao de uma peça polida (Figura 1). As ranhuras produzidas no processo de usinagem (Figura 2) são de extrema importância para os fenômenos celulares de adesão e produção de matriz protéica do processo de osseointegração e estão mensuradas entre 4 e 10 μm de altura e 2 e 8 μm de diâmetro por alguns estudiosos, sem apresentação de nenhum tipo de polimento ou alisamento ao término do processo de usinagem (WENNERBERG et al., 1993).

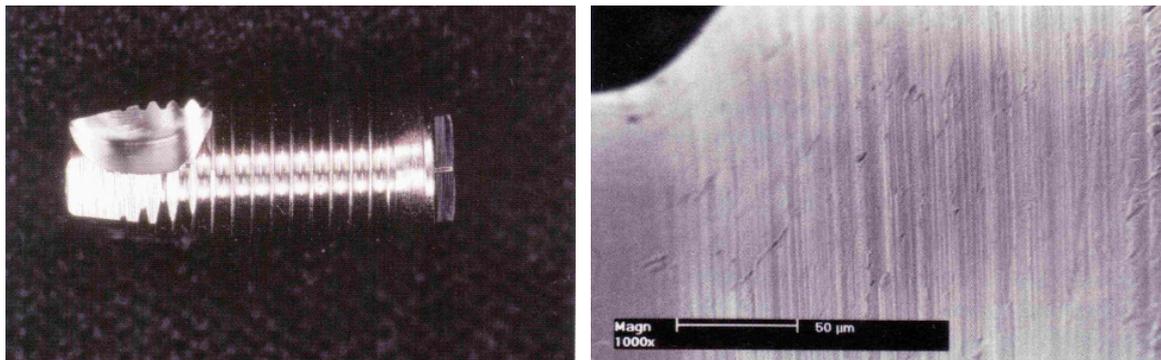


Figura 1 – Visão macroscópica de implante rosqueado de superfície lisa.

Figura 2 – Topografia da superfície do implante do Sistema Branemark rosqueado de superfície lisa.

Fonte: DINATO E POLIDO, 2004.

4.3.2 Superfícies texturizadas

De acordo com Elias et al. (2008), o termo “texturização” refere-se a qualquer tratamento realizado no intuito de modificar a estrutura superficial de um implante.

Conforme as considerações de Meirelles (2010), os tratamentos de superfícies tem como objetivos:

⇒ Reduzir o tempo de carregamento após a cirurgia;

- ⇒ Acelerar o crescimento e a maturação óssea para permitir o carregamento imediato;
- ⇒ Aumentar a estabilidade primária;
- ⇒ Garantir o sucesso dos implantes quando instalados em regiões que apresentam um osso com menores qualidade e quantidade;
- ⇒ Obter o crescimento ósseo diretamente na superfície do implante;
- ⇒ Obter contato osso-implante sem a interposição de camadas protéicas amorfas;
- ⇒ Atrair células osteoblásticas, pré-osteoblásticas e mesenquimais;
- ⇒ Atrair proteínas de ligação específicas para células osteogênicas (fibronectina);
- ⇒ Obter maior concentração possível de proteínas de ligação celular.

Os processos de texturização de superfície de implantes osseointegrados podem ser classificados em dois grandes grupos: adição e subtração de superfície (ELIAS et al., 2008).

4.3.2.1 Método de Adição

Consiste geralmente na imersão do implante em uma solução contendo partículas com as dimensões controladas, que em conjunto com as estruturas presentes na superfície, irá determinar a dimensão final.

Quatro métodos de adição de tratamento de superfície são descritos por Brandão et al. (2010):

1. *Adição de HA à superfície do implante*: este método apresenta alto custo de fabricação e alguns estudos “*in vivo*” demonstraram que havia destacamento da camada de HA do corpo do implante;
2. *Aspersão técnica por plasma*: constitui-se num método de adição bastante comum sendo que uma chama ionizada de gás é aquecida à temperaturas muito altas – entre 10.000 e 30.000°C, e partículas aquecidas do material de recobrimento são lançadas em altas

velocidades contra o corpo do implante. Após o contato com o corpo do implante as partículas resfriam e solidificam-se, a superfície adquire um aspecto de lava vulcânica solidificada;

3. *Técnica de metalurgia do pó*: método em que partículas esféricas são prensadas contra o corpo do implante;
4. *Oxidação anódica ou anodização*: neste processo o implante é colocado em uma célula eletroquímica servindo como ânodo. Quando um potencial elétrico é aplicado à amostra, ele gera reações de transferência de carga e íons resultando no fluxo contínuo destes íons na célula elétrica. Sob condições controladas, o campo elétrico guiará o processo de oxidação que ocorrerá no ânodo (implante), que resultará no aumento da espessura da camada de óxido de titânio (TiO₂).

4.3.2.2 Método de Subtração

O método de subtração consiste na remoção da camada mais externa da superfície, produzindo uma topografia única, que pode ser controlada por parâmetros do método escolhido, variando o tempo de imersão, a concentração da solução ou a temperatura de trabalho (BRANDÃO et al., 2010).

Para a obtenção de uma superfície rugosa, são utilizadas algumas técnicas, que podem ser realizadas sozinhas ou combinadas, dentre elas:

1. Ataque ácido à superfície: os principais ácidos utilizados são o ácido clorídrico e o ácido sulfúrico em determinadas concentrações;
2. Jateamento: realizado por óxidos (dióxido de titânio, óxido de alumínio, fosfato de cálcio ou areia).

O Quadro 1 (abaixo) apresenta algumas marcas comerciais utilizadas no mercado nacional, que são consideradas características micrométricas.

Quadro 1 – Métodos de tratamentos de superfícies

Tratamento de superfície	Marca comercial
Ataque ácido	Osseotite (Biomet 3i); Master Porous (Conexão); Titamax (Neodent)
Ataque ácido com deposição de CaP	NanotTite (Biomet 3i)
Jateamento com alumina	Ankylos (Dentsply)
Jateamento com TiO ₂	Tioblast (Astra)
Jateamento com TiO ₂ + tratamento com ácido fluorídrico	OsseoSpeed (Astra)
Jateamento com fosfato de cálcio	RBM (Lifecore)
Jateamento com areia e ataque ácido	SLA e SLActive (Straumann); Friadent plus (Dentsply)
Oxidação anódica	TiUnite (Nobel Biocare); Vulcano (Conexão)

Fonte: BRANDAO et al., 2010.

4.4 Tratamento de superfície x resposta biológica

Estudos demonstram que o aumento da topografia de superfície aumenta a síntese de matriz extracelular de células e provê uma mais rápida e confiável resposta de osseointegração (MENDONÇA et al., 2008).

A importância das alterações na superfície dos implantes têm sido no sentido de aumentar o contato osso implante e diminuir o período de cicatrização. Esse resultado é largamente atribuído ao aumento da atividade osteoblástica na superfície dos implantes (ELIAS et al., 2008).

Segundo Coelho et al. (2008) existe falta de hierarquia no que se refere à investigação sobre as superfícies dos implantes tanto na forma “*in vitro*”, “*in vivo*”, ensaios clínicos e análises “*ex vivo*”, o que têm dificultado os cientistas com uma forma clara e um projeto racional de se investigar as superfícies dos implantes. Durante a última década, a texturização de superfície tem sido o parâmetro mais utilizado para o aumento da resposta hospedeiro-implante. Recentemente,

superfícies de implantes dentários utilizados em escala de comprimento reduzida (cerâmica bioativa como componentes de superfície) com características atômicas e nanométricas demonstraram potencial positivo na resposta ao tecido ósseo, apesar de não se ter informações de resultados a longo prazo e sobre os tecidos peri-implantares.

4.5 Nanotecnologia

A evolução das superfícies dos implantes osseointegrados ocorre em paralelo com o desenvolvimento de novas tecnologias. Diferentes modificações topográficas podem variar de canaletas com a largura em milímetros a estruturas nanométricas. É possível obter diferentes configurações de nanoestruturas com os métodos atualmente disponíveis para o alcance das respostas ósseas almejadas (MEIRELLES et al., 2008).

As superfícies nanoestruturadas podem aumentar a diferenciação de células ósseas, a adesão e produção de matriz óssea, que são vitais para o processo de formação óssea interfacial podendo também ser importante na resposta em longo prazo nas imediações ósseas. A nanotecnologia geralmente envolve conceitos unidirecionais (nanofios, nanopontos) ou automontagem de estruturas mais complexas (nanotubos). Os materiais também são classificados de acordo com sua forma e estrutura: nanocristais, nanofibras, nanorrevestimentos. As nanoestruturas podem melhorar a absorção de proteínas como a vitronectina, a qual afeta a adesão celular e podem induzir células-tronco mesenquimais para a expressão de genes osteoblásticos (MENDONÇA et al., 2008).

A aplicação da nanotecnologia corresponde a mais uma etapa no desenvolvimento da superfície de implantes dentários e os resultados indicam uma melhora na resposta óssea em implantes conhecidos como “nanomodificados” (MEIRELLES, 2010).

Numa revisão de literatura Meirelles et al. (2008) em um experimento no qual foi analisado somente a característica de nanoestrutura no qual foram removidas as características micrométricas, observou-se que os implantes que

possuíam nanopartículas de HA de 20 nm mostraram uma resposta óssea melhor que os implantes controles (polidos).

4.5.1 Métodos de criação de nanoestrutura na superfície dos implantes

Conforme estudo de Mendonça et al. (2008), os métodos para a criação de nanoestruturas consistem em:

1. Automontagem de monocamadas (Self-assembly of monolayers). Exposição funcional de um grupo terminal, o qual pode ser moléculas com diferentes funções;
2. Compactação de nanopartículas (método físico). Conserva a superfície química sobre diferentes topografias (não pode ser aplicado sobre a superfície dos implantes);
3. Deposição Ion beam (método físico). Pode transmitir nanocaracterísticas sobre a superfície baseado nos materiais usados;
4. Ataque ácido (método químico). Combinado com outros métodos (jateamento de areia e/ou peroxidação) pode transmitir nanocaracterísticas na superfície e remover contaminantes;
5. Peroxidação (método químico). Produz uma camada de gel de titânio (produz mudanças químicas e topográficas);
6. Tratamento alcalino (NaOH) (método químico). Produz uma camada de gel e titanato de sódio permitindo a deposição de HA. Ambas modificações químicas como topográficas são realizadas;
7. Anodização (método químico). Promove características nanométricas na superfície criando uma nova camada de óxido;
8. Sol-gel (deposição de nanopartículas). Cria um filme fino que controla as características químicas. Interações de escala atômica promovem fortes interações físicas.

9. Discreta deposição cristalina (deposição de nanopartículas). Sobrepõe uma topografia de superfície em nanoescala;
10. Litografia e impressão técnica de contato. Diferentes formas e materiais podem ser aplicadas sobre a superfície. Maior desenvolvimento de pesquisas clínicas sobre tal método são necessárias.

4.6 Relatos de Casos

4.6.1 Estudos realizados “in vitro”

Na avaliação “*in vitro*” realizada por Oh et al. (2005), células mesenquimais de ratos foram colocadas junto com suplementos osteogênicos por três dias no qual foi realizada reação em cadeia de polimerase (PCR) para medir níveis de RNAm dos produtos dos genes (osteocalcina, sialoproteína óssea, dentre outros) e observou-se que os valores obtidos na expressão de gene ósseo específico nos tecidos adjacentes dos implantes revestidos pelo óxido de alumínio foram maiores do que os outros grupos de implantes, além de estimularem a diferenciação de células mesenquimais em células osteoblásticas. Na outra avaliação foram observados aumento nos valores de BIC e no torque de remoção na superfície revestida por óxido de alumínio em relação às outras superfícies; levando o pesquisador a concluir que a nanoestrutura de alumina pode influenciar as células na promoção da osseointegração.

4.6.2 Estudos realizados em animais

A resposta óssea precoce aos implantes de titânio cilíndricos lisos ($S_a = 0,1 \mu\text{m}$) inseridos na tíbia de ratos foi comparada por Meirelles et al. (2007) em um regime estável e não estável. Os parâmetros de aspereza da superfície foram

calculados de medições obtidas com interferometria óptica e microscopia de força atômica. O implante não estável apresentou maior contato osso-metal e área óssea aumentada na região endosteal comparada com o implante estável depois de 4 semanas de cicatrização. As medidas da área óssea na região cortical revelaram valores similares. O osso trabecular primitivo foi encontrado em contato íntimo com ambos os implantes, mas significativamente mais com o implante não estável. O achado de maior contato osso-implante (BIC) não precisa necessariamente indicar que implantes instáveis eram mais fortemente integrados. O estágio de desenvolvimento ósseo primitivo observado indica ancoragem do implante menos forte do que poderia ser esperado apenas da porcentagem de BIC. O desenho estável do implante usado neste estudo é um modelo confiável para avaliar as nanoestruturas e submicron *in vivo*, já que a estabilidade do implante foi obtida na ausência de micro irregularidades.

O propósito do estudo de Suh et al. (2007) foi investigar os efeitos de uma cobertura de cálcio nanoestruturada nas superfícies de implantes Ti jateados na formação óssea peri-implante na tíbia de coelhos. Implantes rosqueados (3,75 mm de diâmetro, 6 mm de comprimento) foram deixados ásperos pelo jateamento com HA (controle; implantes jateados). Os implantes foram, então, hidrotermalmente tratados em uma solução contendo Ca por 24 horas para preparar superfícies Ti incorporadas com Ca (experimental; implantes jateados/Ca). As caracterizações da superfície foram realizadas por microscopia eletrônica e perfilometria de estilo antes e depois da cobertura de Ca (Figura 3). Foram colocados nas tíbias proximais de 7 coelhos brancos da Nova Zelândia 42 implantes (21 controles e 21 experimentais). Cada coelho recebeu 6 implantes. Para avaliar os efeitos da cobertura de Ca nanoestruturada na resposta da cicatrização do osso peri-implante, testes do torque de remoção e análises histomorfométricas foram realizadas 6 semanas depois da cirurgia. As superfícies incorporadas com Ca e nanoestruturadas melhoraram significativamente a resposta da cicatrização óssea peri-implante de implantes Ti jateados com HA. Pôde-se concluir que o uso de superfícies cobertas com Ca e nanoestruturadas pode ter efeitos sinérgicos na melhoria da osseointegração de implantes Ti jateados devido às suas propriedades de sua superfície em escala de microns e química da superfície biologicamente ativa.

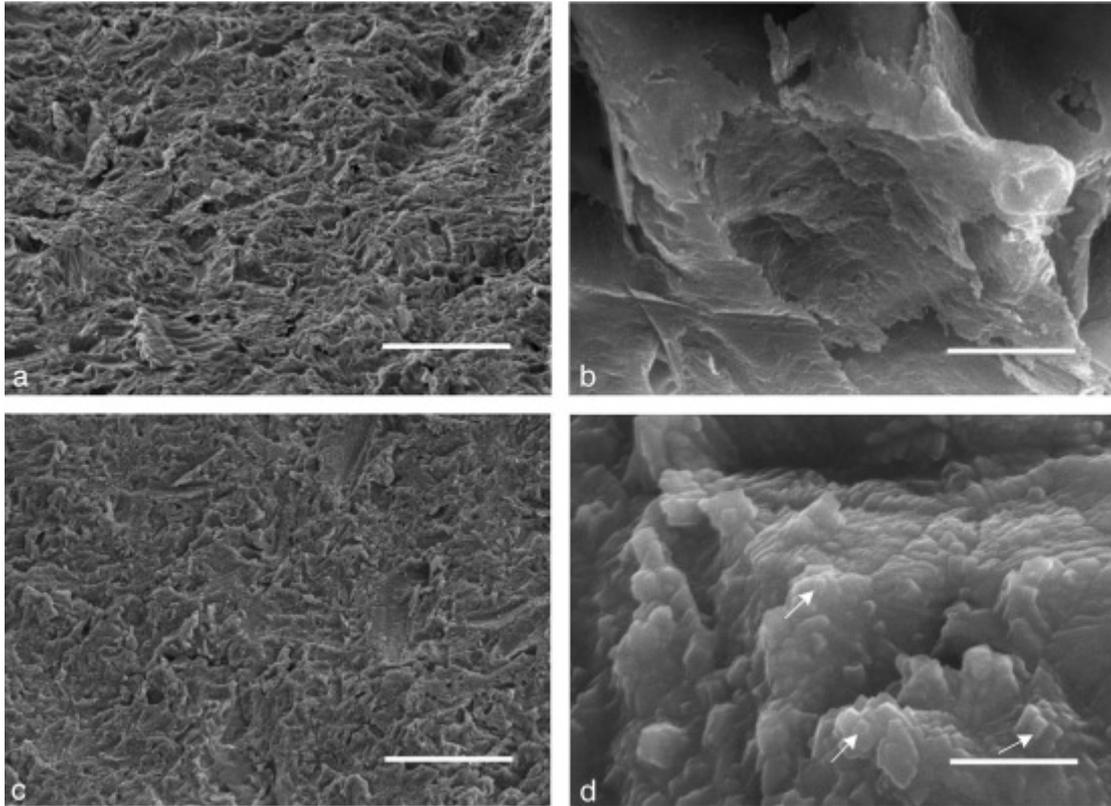


Figura 3 – Scaneamento de microscopia eletrônica de jateamento (a, b) e jateamento/Ca (c, d). Implantes com aumento de 1.000x (a, c) e 30.000x (b, d). Formação da nanoestrutura (setas) pode ser observado na superfície de implante jateada/Ca.
 Fonte: SUH et al., 2007.

O objetivo do estudo de Lee et al. (2009) foi representar superfícies de implantes de zircônia micro estruturada modificadas por nanotecnologia, candidatas relativas à formação de osso local e osseointegração. Implantes de zircônia micro estruturados com superfície modificada por nanotecnologia (fosfato de cálcio: CaP) (A e C), implantes de zircônia micro estruturados controle (ZiUnite) e implantes de óxido de titânio poroso (TiUnite) foram implantados no cômulo femoral em 40 coelhos brancos adultos machos Nova Zelândia. Cada animal recebeu um implante em cada perna escondida; desta forma, 20 animais receberam implantes A e C e 20 animais receberam implantes ZiUnite e TiUnite nas pernas escondidas contralaterais. 10 animais/grupo sofreram eutanásia nas semanas 3 e 6 quando biópsias dos locais dos implantes foram processadas para análise histométrica usando fotomicrografias digitais produzidas usando microscopia eletrônica. A superfície TiUnite demonstrou significativamente maior contato osso-implante (BIC) comparada com as superfícies A e C em 3 semanas ($p < 0,05$). Diferenças numéricas entre ZiUnite e as superfícies A e C não alcançaram significância

estatística ($p > 0,05$). Similarmente, não houve diferenças significativas entre as superfícies TiUnite e ZiUnite ($p > 0,05$). Em 6 semanas, não houve diferenças significativas em BIC entre TiUnite, ZiUnite e a superfície A e C ($p > 0,05$). Concluindo, ambas as superfícies de implantes TiUnite e ZiUnite exibiram alta osseointegração que, neste modelo, confirma suas propriedades osteocondutivas avançadas. A adição de nanotecnologia de CaP à superfície ZiUnite não melhora a osteocondutividade representada por TiUnite e ZiUnite.

O experimento de Mendonça et al. (2009) investigou a influência de uma superfície de implante coberta com nanoestrutura na diferenciação dos osteoblastos e seus efeitos no contato osso-implante (BIC) e valores do torque de remoção. Discos de titânio foram trabalhados (M) ou trabalhados e subsequentemente tratados com condicionamento ácido (Ac) ou pela embebição em uma solução de óxido de alumina (Al_2O_3). As superfícies foram caracterizadas por microscopia eletrônica, microscopia de força atômica e micro análise de raios x. Para o experimento *“in vitro”*, células-tronco mesenquimais de ratos (rMSCs) foram cultivadas em suplementos osteogênicos nas superfícies dos discos por 3 dias. O tempo real da reação da cadeia da polimerase (PCR) foi usado para medir os níveis de mRNA de vários produtos de genes (sialoproteína óssea, osteocalcina, osteopontina, e RUNX-2). Os implantes de titânio foram colocados na tíbia de ratos e coletados depois de 3 a 21 dias para medição de níveis de mRNA específicos do osso pelo PCR em tempo real. O torque de remoção e BIC foram medidos 3 a 56 dias depois da colocação. A modificação de superfícies de titânio comercialmente puro pela aplicação de cobertura de óxido de alumínio em nanoescala (20 a 100 nm) melhorou a diferenciação das células-tronco mesenquimais na via osteoblástica *“in vitro”*. Similarmente, maior expressão de gene osso-específico foi medida nos tecidos adjacentes as implantes de Al_2O_3 versus implantes trabalhados e condicionados com ácido *“in vitro”*. Aumentos associados nos valores do torque de remoção e o contato osso-implante também foram observados para os implantes Al_2O_3 . A aplicação de cobertura de Al_2O_3 nanoestruturada a um implante endósseo de titânio trabalhado pode influenciar diretamente o comportamento celular para aumentar a osseointegração.

Numa revisão de literatura realizada por Wennerberg e Albrektsson (2010), os autores concluem que para estudo das superfícies dos implantes é preciso métodos de medição confiáveis e que a média da rugosidade sobre a superfície valor “Sa” (média aritmética da rugosidade sobre a superfície medida em três dimensões sobre um plano) é mais importante que a média “Ra” (média da rugosidade medida em duas dimensões). O valor “Sdr” é um parâmetro híbrido que apresenta informações sobre o valor dos números e alturas dos picos da superfícies; “Sds” é o valor da densidade dos picos (quantidades de picos por unidade de área). O valor “Sds” e “Sa” são importantes para definição do “Sdr”. Em estudos realizados em animais é demonstrado que superfícies com rugosidade “Sa” de 1,5 µm e “Sdr” de 50% promove a melhor resposta sobre o osso, sendo que uma importante observação sobre isso, que tanto uma superfície mais lisa quanto uma superfície mais rugosa apresentaram uma pior resposta óssea.

O propósito do estudo de Zhao et al. (2010) foi investigar e comparar a formação do osso sobre superfícies de implantes de titânio cobertas com fosfato de cálcio biomimeticamente depositado (BDCaP) ou HA eletroquimicamente depositada (EDHA). Os implantes foram separados em 3 grupos: um grupo controle, um grupo BDCaP e um grupo EDHA. A análise da superfície foi realizada por microscopia eletrônica por scaneamento de emissão de campo, difratometria de raios-x e espectroscopia infravermelha de transformação de Fourier, os implantes foram inseridos em um arranjo randomizado nas tíbias de coelhos. Depois de 2, 4 e 8 semanas, as tíbias foram recuperadas e preparadas para avaliação histomorfométrica. Nenhuma diferença foi encontrada em BIC e área óssea sobre o comprimento total do implante entre os 3 tratamentos de implante depois de 8 semanas. Isto pode estar relacionado à ausência próxima de estruturas ósseas nas cavidades medulares em estágios mais tardios. Isto constitui uma limitação do uso de tíbias de coelhos em um local experimental, embora muitos trabalhos tenham usado este mesmo local. Uma tíbia de coelho é um osso tubular, que difere da mandíbula humana. Novo osso na área medular da tíbia pode desaparecer em um estágio mais tardio de implantação. Neste estudo, a deposição biomimética e processos de deposição eletroquímica foram aplicados para cobrir superfícies de implantes com HA. O estudo mostrou que o processo de deposição eletroquímico evidentemente aumentou a formação de osso novo entre 4 e 8 semanas, enquanto a deposição biomimética falhou na formação de novo osso durante o período de teste.

Foi concluído que este processo de deposição eletroquímico contribui para a boa formação de osso, enquanto o processo de deposição biomimética resulta na formação de osso mais fraco.

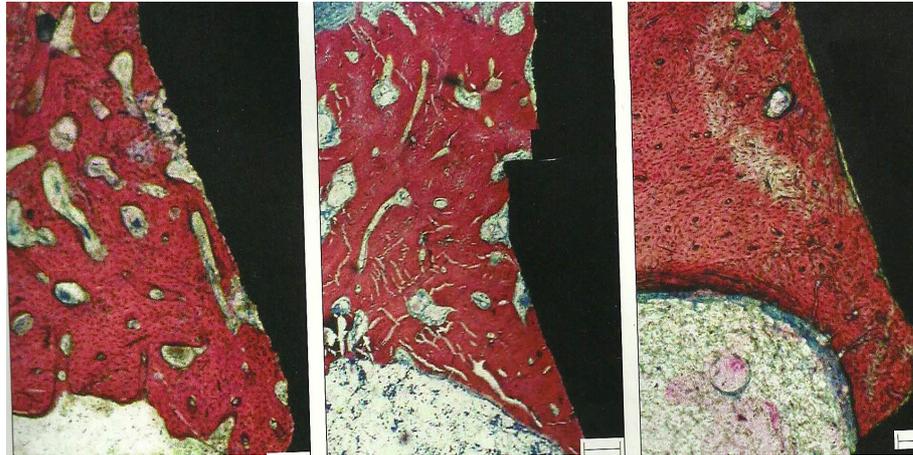


Figura 4 - Cortes histológicas dos 3 grupos de implantes após 4 semanas. À esquerda grupo controle, do meio grupo BDCaP e a direita grupo EDHA. Formação óssea foi observada nos grupos controle e BDCaP enquanto que no grupo EDHA o novo osso formado tornou-se mais compacto. O contato osso-implante (BIC) foi mais extensivo no grupo EDHA.

Fonte: ZHAO et al., 2010.

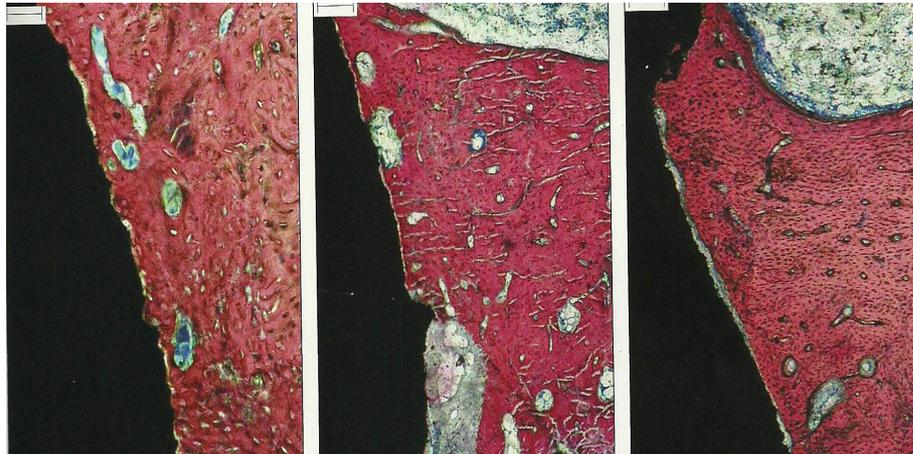


Figura 5 - Cortes histológicas dos 3 grupos de implantes após 8 semanas. À esquerda grupo controle, do meio grupo BDCaP e a direita grupo EDHA. Cavidades no osso medular apareceram mais freqüentemente no grupo BDCaP que no grupo controle e no grupo EDHA. Observa-se maior contato osso-implante no grupo EDHA.

Fonte: ZHAO et al., 2010.

4.6.3 Estudos realizados em humanos

No estudo clínico controlado randomizado prospectivo de Goené et al. (2007), implantes pequenos de titânio foram colocados nas maxilas posteriores para o propósito de avaliação do índice e extensão do desenvolvimento de novo osso. Nove pares de implantes de avaliação do local foram colocados nas áreas posteriores das maxilas e recuperados com brocas de trepanação depois de 4 ou 8 semanas de cicatrização sem carga. A quantidade de osso em contato linear (%) com a superfície do implante foi usada para determinar o potencial osteocondutivo da superfície do implante. As superfícies do implante eram condicionadas 2 vezes com ácido (n= 9) (controles) ou condicionadas 2 vezes e novamente condicionadas com cristais em escala nanométrica de fosfato de cálcio (n = 9) (implantes de teste), e as superfícies foram comparadas. Os implantes e tecidos adjacentes foram processados para análise histológica. O valor do contato médio osso-implante para a superfície de teste foi significativamente aumentada sobre aquela dos implantes de controle em ambos os intervalos de tempo ($p < 0,01$). Para os implantes/ pacientes incluídos neste estudo, a adição do tratamento de fosfato de cálcio em escala nanométrica à superfície condicionada com ácido duplamente pareceu aumentar a extensão do desenvolvimento de osso depois de 4 e 8 semanas de cicatrização. Isto pode ter implicações clínicas significativas em termos de colocação do implante, com cicatrização acelerada em áreas de pobre qualidade óssea.

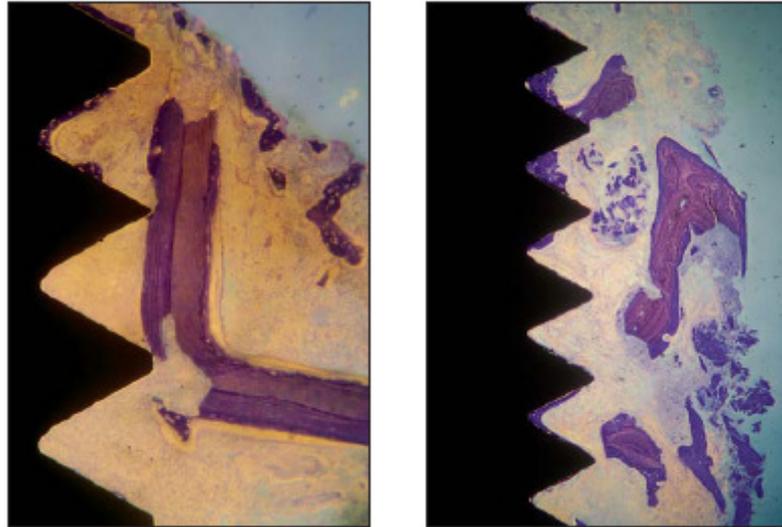


Figura 6 – Imagem de corte histológico de grupo controle após período de 4 semanas. Superfície de implante não está totalmente coberta por novo osso (azul de toluidina, aumento em 50x).

Figura 7 - Imagem de corte histológico de grupo controle após período de 8 semanas. Porções maiores do implante estão cobertas por tecido medular (azul de toluidina, aumento de 25x)

Fonte: GOENÉ et al., 2007.

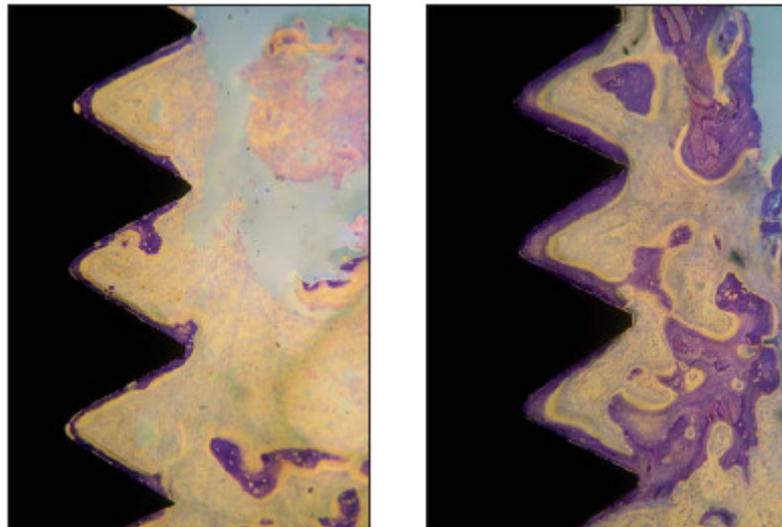


Figura 8 – Superfície Nanotite após 4 semanas, grupo teste. Uma camada quase contínua recobre a superfície do implante seguindo padrão típico de osteocondução (azul de toluidina, aumento em 50x).

Figura 9 – Superfície Nanotite após 8 semanas, grupo teste. Camada óssea de aproximadamente 100 μm cobre a superfície do implante com osteóide e osteoblastos sugerindo atividade de cicatrização óssea (azul de toluidina com aumento de 25x).

Fonte: GOENÉ et al., 2007.

Tabela 1 – Análise histomorfométrica SEI

Resultados das análises histomorfométricas SEI					
Par	Semanas	% BIC		% BV	
		Nanotite	Osseotite	Nanotite	Osseotite
1	4	47,1	13,7	26,1	36,8
2	4	50,2	20,1	17,6	21,7
3	4	36,1	11,1	31,9	22,6
4	8	44,0	35,9	28,3	28,9
5	8	30,1	18,5	31,9	17,5
6	8	54,8	22,0	41,9	16,9
7	8	39,3	25,9	15,6	24,6
8	8	84,0	0,0	30,2	0,0
9	12	19,7	7,3	34,5	24,8
Global		45,0 +/- 18,1	17,2 +/- 10,6	28,7 +/- 8,2	21,5 +/- 10,1
Média semana 4		44,5 +/- 7,4	15,5 +/- 4,6	25,2 +/- 7,2	27,0 +/- 8,5
Média* semana 8 +		45,3 +/- 22,4	18,3 +/- 12,9	44,5 +/- 7,4	18,8 +/- 10,3

* Inclui dados da SEI recuperados em 12 semanas.

Fonte: GOENÉ et al., 2007.

A colocação de implantes dentais na maxila posterior tem sido associada com altos índices de falha que são devidos, em parte, à pobre qualidade óssea desta região. O propósito do estudo de Orsini et al. (2007) foi a avaliação histológica e histomorfométrica do osso em volta de um novo tratamento da superfície do implante criada por uma deposição de partículas de fosfato de cálcio de tamanho nanométrico adicionadas à superfície condicionada com ácido duplamente. Uma avaliação do local do implante de 2 x 10 mm (SEI) com esta nova superfície de tratamento (teste) e uma SEI com superfície condicionada duplamente com ácido sem tratamento (controle) foram colocadas na maxila posterior em 15 pacientes. Todos SEIs foram recuperados depois de 2 meses e avaliados sob microscopia de scaneamento a laser confocal (CLSM) e por luz de microscopia para análise histomorfométrica do contato osso-implante (BIC). Depois de 2 meses de cicatrização, a comparação dos valores de BIC apresentaram BIC médio significativamente maior estatisticamente para SEIs de teste do que os controles. As implicações clínicas destes resultados incluíram a diminuição do período de cicatrização do implante e protocolos de carga precoce. Dentro das limitações da

amostra de pacientes neste estudo, avaliações de BIC indicaram que um aumento na osteocondução junto com a superfície tratada com CaP ocorre durante os primeiros 2 meses após a colocação do implante. Estes resultados sugeriram que a deposição nanométrica de cristais de CaP pode ser clinicamente vantajosa para a diminuição do período de cicatrização do implante, fornecendo fixação mais cedo e minimizando micro movimentos, desta forma, permitindo protocolos de carga mais precoces e restauração da função para implantes colocados nas áreas com osso de baixa densidade.

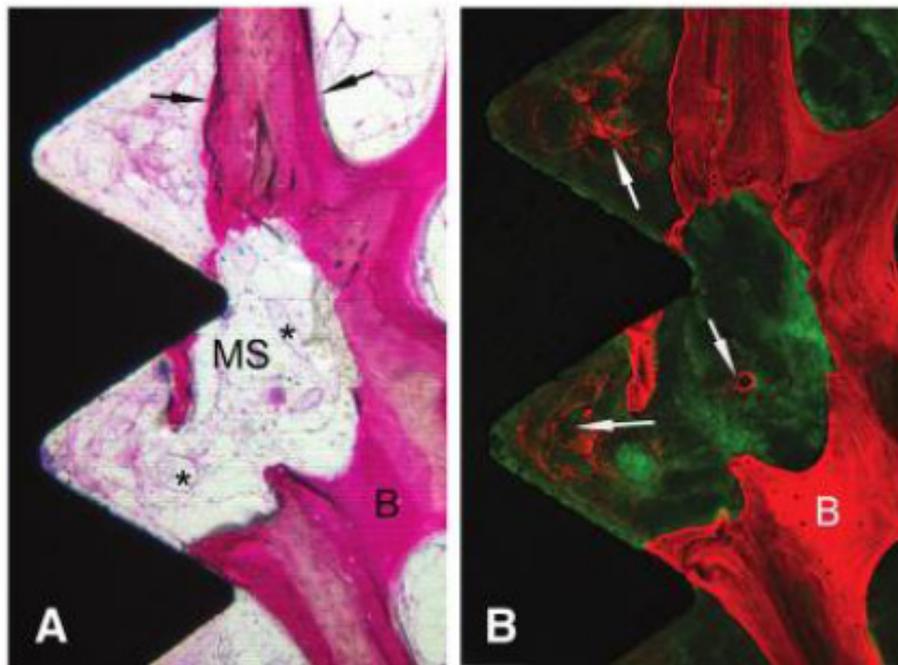


Figura 10 – (A) Vista histológica do SEI controle. É possível observar nova formação óssea trabecular com grandes espaços medulares (MS) contendo numerosos vasos sanguíneos (*); (B) Imagem CLSM revelando a deposição óssea inicial na região entre espiras (setas).
Fonte: ORSINI et al., 2007.

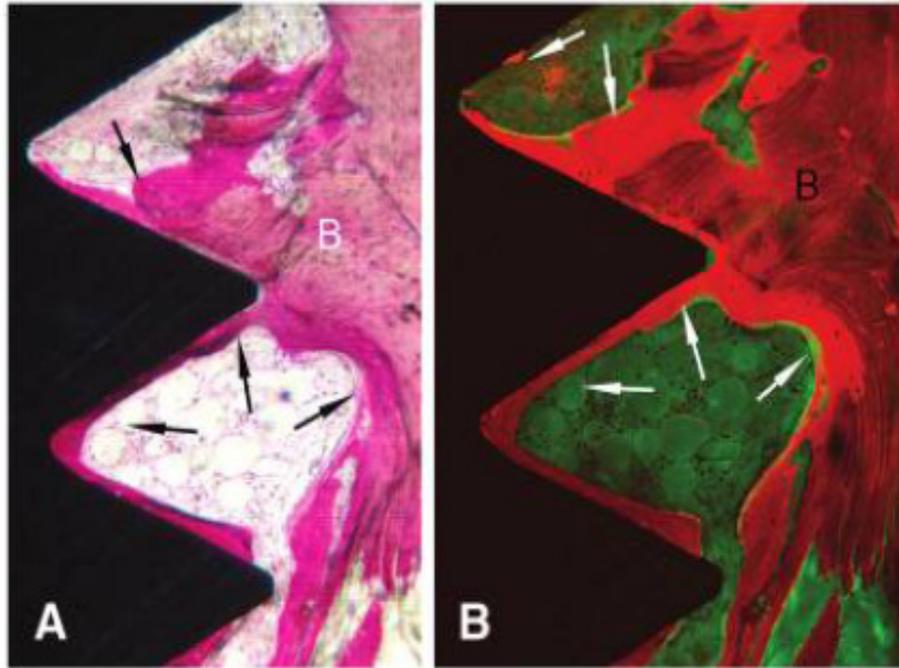


Figura 11 – (A) Visão histológica do SEI teste. Osso pré-existente em B está conectado com o novo osso trabecular formado que está em contato próximo com a superfície do implante (setas); (B) Imagem CLSM revelando detalhes da nova formação óssea aderida intimamente na superfície do implante (setas).

Fonte: ORSINI et al., 2007.

4.7 Cerâmica na superfície dos implantes

Implantes cerâmicos ou superfícies cerâmicas de implantes tem sido testados clinicamente como uma alternativa ao titânio ou outros metais por um longo tempo. Implantes de óxido de alumínio na forma policristalina (Frialit-1) ou em cristal único (Kyocera) foram testados clinicamente há mais de 30 anos. Os implantes policristalinos foram acompanhados por excelentes estudos clínicos conduzidos para aquela época (SHULTE, 1978). Contudo, o material de óxido de alumínio (alumina) não sobreviveu ao escrutínio do tempo; os implantes fraturaram em muitos casos e foram retirados do mercado.

Os implantes seguintes cobertos com cerâmica de HA, dos quais a primeira geração não trabalhou muito bem (ALBREAKTSSON, 1998). A segunda geração de implantes cobertos com HA demonstrou resultados aceitáveis em 5 anos em pelo menos um estudo (JEFFCOAT et al., 2003). Modos novos de aplicação de HA tem resultado em camadas muito mais finas de HA do que usadas previamente,

quando as coberturas eram jatos de plasma (com uma espessura de cobertura mínima de 50 μm). Aplicações de HA modernas podem ser de 1 μm ou mesmo espessura nanométrica, desta forma, o nível de risco pode ser a perda de HA do substrato.

Hoje em dia, há um interesse crescente em outra cerâmica, a zircônia (ZrO_2). A zircônia há muito tem sido usada na implantodontia ou na ortopedia. Implantes de zircônia com carga foram acompanhados em um modelo de macacos por 2 anos por Akagawa e cols (AKAGAWA et al., 1998) sem relatos de fratura de implantes e evidência clara de osseointegração. Resultados similares foram reportados em outro estudo com macacos de Kohal e colaboradores (2004). Sennerby e cols (2005) compararam implantes de zircônia de diferentes asperezas de superfície com implantes TiUnite; eles encontraram torque de remoção significativamente menor para um controle, implante não tratado com zircônia, que era minimamente áspero, enquanto implantes de zircônia moderadamente ásperos demonstraram torques de remoção similares àqueles vistos para o implante TiUnite. Gahler e cols (2007) apresentaram um estudo experimental no qual as respostas ósseas foram comparadas entre implantes ZrO_2 com Sa de 0,13 μm e 0,56 μm respectivamente, e implantes jateados com areia e condicionados com ácido e um desenho similar com um Sa de 1,15 μm . Os resultados demonstraram uma resposta óssea mais forte à superfície jateada com areia e condicionada com ácido seguida pela maior aspereza de 2 implantes ZrO_2 . Mellinghoff (2006) apresentou um estudo clínico de implantes ZrO_2 e observaram apenas 93% de sucesso em 1 ano. Outro tipo de implante ZrO_2 apresentou sucesso clínico de 98% em 1 ano (2007). As superfícies de zircônia são vistas como interessantes, mas recomenda-se proceder lentamente com esta cerâmica, de modo que repetições dos problemas clínicos anteriores com outras cerâmicas não sejam vistas.

5. DISCUSSÃO

A modificação da superfície dos implantes dentais tem sido proposta como forma de melhorar a osseointegração através do aumento da interface (osso-implante). Com isso, o tempo de cicatrização tende a abreviar-se e abre-se uma possibilidade de solucionar uma grande limitação atual na Implantodontia, que é a inserção de implantes em regiões de baixa qualidade óssea (ALBREKTSSON et al., 1981; DAVIES, 1998; GROISMAN e VIDIGAL-JR., 2005; ELIAS et al., 2008; MENDONÇA, 2008; BRANDÃO et al., 2010; MEIRELLES, 2010).

A topografia da superfície dos implantes diz respeito ao grau de rugosidade e à orientação das irregularidades da superfície. Os implantes usinados (originais) de Branemark – sem polimento ou alisamento ao término da usinagem - que apresentavam uma rugosidade em torno de 1,0 μm já não podem ser considerados como padrão ouro, como eram estabelecidos há algumas décadas atrás. Vários estudos tem comprovado que superfícies com rugosidade entre 1 e 2 μm são os que apresentam melhor resposta biológica do organismo (GROISMAN e VIDIGAL-JR., 2005; ELIAS et al., 2008; MENDONÇA, 2008).

Coelho et al. (2008) atenta para o fato de as investigações sobre a texturização da superfície ainda não apresentarem clara e racionalmente respostas positivas com respaldo científico. Isto pode ser explicado, segundo ele, pela falta de critério na hierarquia de desenvolvimento dos estudos, ou seja, primeiramente na forma “*in vitro*”, seguida por “*in vivo*”, ensaios clínicos e análises “*ex vivo*”.

Em paralelo com a evolução das superfícies dos implantes está o desenvolvimento da nanotecnologia. A Odontologia caminha a passos largos no processo de desenvolvimento de materiais, técnicas e procedimentos cirúrgicos.

As tendências atuais na terapia de implantes dentais incluem o uso de superfícies de implantes endósseos com topografias de nanoescala. Meirelles (2010) ressalta que para ser classificada como nanoestrutura, uma estrutura deve ter ao menos uma das três dimensões variando entre 1 a 100 nanômetros. O limite máximo de 100 nanômetros é baseado no Sistema Internacional de Unidades, mas na prática esse valor máximo quando não ultrapassa a 500 nm é geralmente classificado como nanoestrutura também, lembrando que 500 nm já corresponde a meio micrômetro.

Segundo Mendonça et al. (2009), não se sabe até que ponto as alterações ocorridas na interação da superfície do implante com íons, biomoléculas e células ocasionadas pela nanotecnologia podem acarretar em prejuízos à saúde do paciente.

Segundo Meirelles (2010), não existe risco em potencial de nanoestruturas se estas apresentarem estabilidade na superfície dos implantes. O autor só admite preocupação onde as nanoestruturas são adicionadas com real risco de deslocamento, acarretando em conseqüente perda óssea e inflamação local. O autor ainda ressalta ainda sobre o risco de descolamento da estrutura em relação à interface osso-implante.

Em contradição, pesquisadores mais cautelosos julgam estar muito cedo afirmar ou garantir o sucesso do tratamento sem danos à estrutura do organismo, como por exemplo peri-implantite, visto que ainda não existem estudos longitudinais que comprovem os resultados do emprego da técnica. Atualmente, o que se verifica é que grandes empresas utilizam resultados de estudo “*in vitro*” e extrapolam esses achados para a clínica, sem estudos clínicos padronizados realizados, sendo que os resultados em longo prazo acabarão por descobrir na prática.

Para ajudar na bioatividade do Ti e melhorar o crescimento ósseo, tratamentos da superfície tais como aspereza da superfície pelo jateamento com areia, formação de TiO₂ de fase anatase, cobertura de HAp ou tratamento químico tem sido utilizados (JEFFCOAT et al., 2003; ALBREAKTSSON e WENNENBERG, 2004; BUTZ et al., 2006; DINDA, 2009).

A formação de material relacionado ao crescimento ósseo tal como o mineral de fosfato de cálcio é uma questão importante para os implantes dentais. O osso é um mineral de base de fosfato de cálcio que contém aproximadamente 70% de material tipo HAp com o remanescente consistindo em sua maioria de colágeno. A fim de aumentar a formação de tal mineral de fosfato de cálcio, os efeitos da formação da nanoestrutura são investigados por sua exposição a uma solução corporal simulada, e a morfologia e cinética do crescimento de HAp tem sido estudadas (OH et al., 2005; ORSINI et al., 2007; ZHAO et al., 2010).

Pulverização por plasma é o principal método comercialmente disponível para a produção de revestimentos de HA. No entanto, o plasma spray produz filmes com revestimento de ruim aderência do substrato, grande porosidade e falta de uniformidade tanto em termos de morfologia como em cristalinidade. A dissolução de

altas taxas é indesejável do ponto de vista da mineralização óssea sobre o implante. Recentemente, a deposição por laser pulsado (PLD) tem provado ser um método promissor para produzir revestimento de HA puro, cristalino e aderente (DINDA et al., 2009).

Apesar da HA ser a principal constituinte química do tecido ósseo, pelo fato de apresentar natureza frágil da cerâmica em massa HA, estes não podem ser utilizados como implantes os quais terão grandes cargas, sendo então utilizado em um metal de alta resistência ou liga. Devido à biocompatibilidade favorável de HA e atraentes propriedades mecânicas de estrutura metálica de titânio recoberto, esses se tornaram alguns dos materiais mais promissores do implante para aplicações ortopédicas e dentárias. Idealmente, o revestimento de HA sobre substratos metálicos deve ser puro, cristalino e aderente para servir como um implante eficaz. A camada de revestimento deve também incentivar neoformação de tecido ósseo e prevenir a liberação de íons de metal do substrato do implante. Além disso, a superfície de revestimento deve incentivar a fixação das células e sua posterior multiplicação. Na última década, uma variedade de técnicas de revestimento tem sido empregadas para obtenção de revestimentos de HÁ, inclusive uma delas sendo de pulverização por plasma e outras como *magnetron sputtering* de rádio-frequência por feixe de íons, deposição eletroquímica e as combinações destes métodos (OLIVA et al., 2007; LEE et al., 2009; ZHAO et al., 2010).

Resultados de diferentes experimentos realizados em animais (MEIRELLES et al., 2007; SUH et al., 2007; MENDONÇA et al., 2009; WENNERBERG e ALBREKTSSON, 2010; ZHAO et al., 2010) demonstraram aumento do contato osso implante que combinaram microestruturas e nanoestruturas. Alguns destes trabalhos corroboram os achados onde existe aumento na resposta óssea com a configuração de microrrugosidade mais nanoestruturas quando comparadas com microestruturas apenas.

Em contraposição aos resultados dos experimentos mencionados anteriormente com referência aos estudos realizados em animais, Lee et al. (2009) afirma que não encontrou em sua pesquisa nenhuma melhoria da osteocondutividade com a adição de nanotecnologia de CaP à superfície dos implantes ZiUnite em relação aos dois outros grupos (ZiUnite e TiUnite).

Outros estudos, como é o caso de Meirelles et al. (2010), não observaram diferenças ao comparar-se implantes com superfície de microestruturas

com implantes de superfície com microestruturas mais nanoestruturas, fazendo-se necessários, desta forma, mais estudos para esclarecer o real benefício e de que forma deve-se utilizar a associação de microestruturas com nanoestruturas.

Estudos “*in vitro*” de cultura de células, muitas vezes, costumam avaliar a interação das células osteogênicas diretamente com a camada de TiO_2 e ignoram o fato das células osteogênicas interagirem com uma camada de TiO_2 modificada por células sanguíneas. A segunda consideração é que essa camada de TiO_2 modificada por células sanguíneas, é regulada por características químicas e topográficas da superfície do implante. Estas características irão influenciar na natureza da composição subsequente do filme de proteínas que é adsorvido na superfície do implante, a qual dará origem a uma matriz óssea mineralizada.

Já nos estudos realizados em humanos citados nesta revisão de literatura (GOENÉ et al., 2007; ORSINI et al., 2007), a adição do tratamento de fosfato de cálcio em escala nanométrica à superfície condicionada com ácido duplamente pareceu aumentar a extensão do desenvolvimento de osso depois de 4 e 8 semanas de cicatrização. Isto pode ter implicações clínicas significativas em termos de colocação do implante, com cicatrização acelerada em áreas de pobre qualidade óssea.

Em geral, os estudos relacionados neste trabalho nos levam a sugerir que a nanotopografia associada à deposição de íons específicos sobre a superfície do implante promove uma maior e mais rápida formação óssea, o que pode ser comprovado através de exames histológicos, levando à conclusão de que a nanotopografia potencializa o processo de osseointegração.

6. CONCLUSÃO

Pôde-se concluir, através dos achados desta pesquisa baseada em revisão de literatura que:

- ⇒ A nanotecnologia emergiu da evolução do estudo da superfície dos implantes e da microtopografia objetivando investigar as interações teciduais na superfície dos implantes dentais no nível nanométrico de resolução;
- ⇒ A vantagem da utilização de implantes com superfícies nanométricas está relacionada com a diminuição do período de cicatrização do implante, fornecendo fixação mais cedo e minimizando micromovimentos, desta forma permitindo protocolos de carga mais precoce e restauração da função para implantes colocados nas áreas com osso de baixa densidade;
- ⇒ O implante com superfície nanométrica sugere um aumento significativo no desenvolvimento de novo osso em tempo reduzido durante o período de osseointegração inicial como uma matriz para a imobilização precoce das células tipo osteoblastos e desenvolvimento de tecido ósseo vascularizado no implante;
- ⇒ Atualmente não existem estudos longitudinais que possam garantir o sucesso deste tipo de tratamento de superfície, nem tampouco as possíveis complicações que podem ocorrer com a utilização desta recente tecnologia.

REFERÊNCIAS

- AKAGAWA, Y.; HOSOKAWA, R.; SATO, Y.; KAMAYAMA, K. **Comparison between freestanding and tooth-connected partially stabilized zirconia implants after two years function in monkeys: A clinical and histological study.** J Prosthet Dent, v. 80, p. 551-558, 1998.
- ALBREKTSSON, T.; WENNENBERG, A. **Oral Implant Surfaces: Part 1 - Review Focusing on Topographic and Chemical Properties of Different Surfaces and In Vivo Responses to them.** The International Journal of Prosthodontics, v. 17, p. 536-543, 2004.
- ALBREKTSSON, T.; WENNENBERG, A. **Oral Implant Surfaces: Part 2 - Review Focusing on Clinical Knowledge of Different Surfaces.** The International Journal of Prosthodontics, v. 17, p. 544-564, 2004.
- ALBREKTSSON, T. **Hydroxyapatite-coated implants: A case against their use.** J Oral Maxillofac Surg., v. 56, p. 1312-1326, 1998.
- ALBREKTSSON, T.; BRANEMARK, P.I.; HANSSON, H.A.; LINDSTROM, J. **Osseointegrated titanium implants. Requirements ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man.** Acta Orthopaedica Scandinavica, v. 52, p.155-170, 1981.
- BRANDÃO, M.L.; et al. **Surface of dental implants X biological response.** Implant News Magazine, v.7, n. 1, p. 95-101, 2010.
- BRANEMARK, P.I.; ADELL, R.; BREINE, U., et al. **Intra-osseous anchorage of dental prosthesis I. Experimental studies.** Scand J Plast Reconstr Surg, v., p. 81-100, 1969.
- BUTZ, F.; et al. **Harder and Stiffer Bone Osseointegrated to Roughened Titanium.** Journal of Dental Research. v. 85, n. 6, p. 560-565, 2006.
- CHANG, M.C.; et al. **Elasticity of alveolar bone near dental implant–bone interfaces after one month’s healing.** Journal of Biomechanics, v. 36, p. 1209-1214, 2003.
- COELHO, P.G.; et al. **Basic Research Methods and Current Trends of Dental Implant Surfaces.** Journal biomedical material reaserch B aapplied. Biomaterial, v. 88, n. 2, p. 579-596, 2009.
- DAVIES, J.E. **Mechanisms of endosseous integration.** Int J Prosthodont; v. 11, p. 391-401, 1998.
- DINATO, J.C.; POLIDO, W.D. **Osseointegrated Implants. Surgery and Pothesis** 1ª ed. medical arts, 2004.

DINDA, G.P.; et al. **Pulsed laser deposition of hydroxyapatite thin films on Ti-6Al-4V: Effect of heat treatment on structure and properties.** Acta Biomaterialia, v. 5, p. 1821-1830, 2009.

ELIAS, C.N.; LIMA, J.H.C.; SANTOS, M.V. **Modificações na superfície dos implantes dentários: da pesquisa básica à aplicação clínica.** Revista ImplantNews, v. 5, n. 5, p. 467-476, 2008.

GAHLERT, M., GUDEHUS, T.; EICHHORN, S.; STEINHAUSER, E.; KNIHA, H.; ERHARDT, W. **Biomechanical and histomorphometric comparison between zirconia implants with varying surface textures and a titanium implant in the maxilla of miniature pigs.** Clin Oral Implants Res, v. 18, p. 662-668, 2007.

GIANNUZZI, L.A.; et al. **Two-Dimensional and 3-Dimensional Analysis of Bone/Dental Implant Interfaces With the Use of Focused Ion Beam and Electron Microscopy.** Journal of Oral Maxillofacial Surgery, v. 65, p. 737-747, 2007.

GOENÉ, R.J.; et al. **Influence of a Nanometer-Scale Surface Enhancement on De Novo Bone Formation on Titanium Implants: A Histomorphometric Study in Human Maxillae.** International Journal Periodontics Restorative Dentistry, v. 27, p. 211-219, 2007.

GROISMAN, M.; VIDIGAL JR., G.M. **Tipos de superfícies de implantes.** In: Sobrepe. (Org.), Periodontia e Implantodontia – Atuação clínica baseada em evidências científicas. Sobrepe; v. 14, p.1-14, 2005.

JEFFCOAT, M.; MCGLUMPHY, E.A.; REDDY, M.S.; GEURS, N.C.; PROSKIN, H.P. **A comparison of hydroxyapatite (HA)-coated threaded, HAcoated cylindrical, and titanium threaded endosseous dental implants.** Int J Oral Maxillofac Implants, v. 18, p. 406-410, 2003.

JIANG, B.; LI, B. **Polypeptide Nanocoatings for Preventing Dental and Orthopaedic Device-Associated Infection: pH-Induced Antibiotic Capture, Release, and Antibiotic Efficacy.** Journal biomedical material B applied biomaterial, v. 88, n. 2, p. 332-8, 2009.

KOHAL, R.J.; WENG, D.; BÄCHLE, M.; STRUB J.R. **Loaded custom-made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: An animal experiment.** J Periodontol, v. 75, p. 1262-1268, 2004.

LEE, J.; et al. **Evaluation of nano-technology modified zirconia oral implants: a study in rabbits.** Journal of Clinical Periodontology, v. 36, p. 610-617, 2009.

MARIANO, E.L.C. **Surface of dental implants: macro and microstructure.** 48f. 2003 [Monograph (specialization in implantology)]. Brazilian Dental Association - Minas Gerais 2003.

MATSUOKA, M.; et al. **Improvement in cell proliferation on silicone rubber by carbon nanotube coating.** Bio-Medical Materials and Engineering, v. 19, n. 2-3, p. 155-219, 2009.

MEIRELLES, L.; CURRIE, F.; JACOBSSON, M.; ALBREKTSSON, T.; WENNERBERG, A. **The effect of chemical and nanotopographical modifications on the early stages of osseointegration.** Int J Oral Maxillofac Implants, v. 23, n. 4, p. 641-647, 2008.

MEIRELLES, L.; et al. **Increased bone formation to unstable nano rough titanium implants.** Clinical. Oral Implants Research. v. 18, p. 326-332, 2007.

MEIRELLES, L. **Nanostructures and bone response. A safe alternative for rehabilitation with dental implants?** Implant News Magazine, v. 7, n. 2, p. 169-172, 2010.

MELLINGHOFF, J. **Erste klinische ergebnisse zu dentalen schraubenimplantaten aus zirconoxid.** Z Zahnärztl Implantol, v. 22, p. 288-293, 2006.

MENDONÇA, G.; et al. **Advancing dental implant surface technology – From microntonanotopography.** Biomaterials, v. 29, p. 3822-3835, 2008.

MENDONÇA, G.; et al. **Nanostructured Alumina-Coated Implant Surface: Effect on Osteoblast-Related Gene Expression and Bone-to-Implant Contact In Vivo.** The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, v. 24, n. 2, p. 205, Mar-Apr, 2009.

OH, S.H.; et al. **Growth of nano-scale hydroxyapatite using chemically treated titanium oxide nanotubes.** Journal Biomaterials, v. 26, n. 24, p. 4938-43, aug. 2005.

OLIVA, J.; OLIVA, X.; OLIVA, J.D. **One-year follow-up of first consecutive 100 zirconia dental implants in humans: A comparison of 2 different rough surfaces.** Int J Oral Maxillofac Implants, v. 22, p. 430-435, 2007.

ORSINI, G.; et al. **Randomized, Controlled Histologic and Histomorphometric Evaluation of Implants With Nanometer-Scale Calcium Phosphate Added to the Dual Acid-Etched Surface in the Human Posterior Maxilla.** Journal of Periodontology, v. 78, p. 209-218, 2007.

ROCCUZZO, M.; et al. **Early loading of sandblasted and acidetched implants: a randomized controlled double-blind split-mouth study. Five-year results.** Clinical Oral Implants Research, v.19, p. 148-152, 2008.

SENNERBY, L.; DASMAH, A.; LARSSON, B.; IVERHED, M. **Bone tissue responses to surface-modified zirconia implants: A histomorphometric and removal torque study in the rabbit.** Clin Implant Dent Relat Res, v. 7, n.1, p. S13-S20, 2005.

SHALABI, M.M.; et al. **Implant Surface Roughness and Bone Healing: a Systematic Review.** Journal Dentistry Research, v. 85, n. 6, p. 496-500, 2006.

SHULTE, W. **Das tübingen implantat aus Frialit: Fünfjährige erfahrungen.** Dtsch Zahnärztl Zeit, v. 33, p. 326-331, 1978.

SUH, J.Y.; et al. **Effects of a novel calcium titanate coating on the osseointegration of blasted endosseous implants in rabbit tibiae.** Clinical Oral Implants Research, v.18, p. 362-369, 2007.

SVANBORG; et al. **Surface Characterization of Commercial Oral Implants on the Nanometer Level.** Journal Biomedical Material Research B Applied Biomaterials, v. 92, n. 2, p. 462, feb., 2010.

TERADA, M.; et al. **Multiwalled carbon nanotube coating on titanium.** Bio-Medical Materials and Engineering, v. 19, p. 45-52, 2009.

WENENBERG, A.; ALBREKTSSON, B. **On Implant Surfaces: A Review of Current Knowledge and Opinions.** Int Journal Oral Maxillofacial Implants, v. 24, p. 63-74, 2010.

WENNEBERG, A.; et al. **Design and surface characteristics of 13 commercially available oral implant systems.** Int J Oral Maxillofac Implants, v. 8, n.6, p.622-633, 1993.

ZHAO, S.F.; et al. **In vivo Comparison of Bone Formation on Titanium Implant Surfaces Coated with Biomimetically Deposited Calcium Phosphate or Electrochemically Deposited Hydroxyapatite.** The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants, v. 25, n. 4, p. 669-680, 2010.