



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO EM CLÍNICA INTEGRADA

RAFAEL AMORIM CAVALCANTI DE SIQUEIRA

**INFLUÊNCIA DO DIABETES TIPO 2 E OSTEOPOROSE NA
OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS:
*estudos in vivo e clínico***

Recife
2018

RAFAEL AMORIM CAVALCANTI DE SIQUEIRA

**INFLUÊNCIA DO DIABETES TIPO 2 E OSTEOPOROSE NA
OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS:
*estudos in vivo e clínico***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Área de concentração: Clínica Integrada.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Renata Cimões Jovino Silveira

Co-orientadores: Prof. Dr. Joaquim Celestino da Silva Neto

Prof. Dr. Gustavo Mendonça

Recife

2018

Catálogo na fonte:
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4:1895

- S619i Siqueira, Rafael Amorim Cavalcanti de.
Influência do diabetes tipo 2 e osteoporose na osseointegração de implantes dentários : estudos in vivo e clínico / Rafael Amorim Cavalcanti de Siqueira. – Recife: o autor, 2018.
88 f.; il.; 30 cm.
Orientadora: Renata Cimões Jovino Silveira.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Odontologia.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Diabetes mellitus. 2. Hiperglicemia. 3. Implantes dentários. 4. Análise de frequência de ressonância. I. Silveira, Renata Cimões Jovino (orientadora). II. Título.

617.6 CDD (23.ed.)
UFPE (CCS 2019 - 015)

RAFAEL AMORIM CAVALCANTI DE SIQUEIRA

**INFLUÊNCIA DO DIABETES TIPO 2 E OSTEOPOROSE NA
OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS:
*estudos in vivo e clínico***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Aprovação em: 22/02/2018.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Renata Cimões Jovino Silveira (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Andréa dos Anjos Pontual (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Leogenes Maia Santiago (Examinadora Externo)
Sociedade Caruaruense de Ensino Superior

Prof. Dr. Rodrigo Alves Ribeiro (Examinador Externo)
Universidade Federal de Campina Grande

Profa. Dra. Flavia Noemy Gasparini Kiatake Fontao (Examinador Externo)
ILAPEO – Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico

À Deus, por ter estado sempre comigo, me mostrando o melhor caminho a seguir e guiando as minhas escolhas. Nunca me deixou faltar coragem para que eu fosse em busca dos meus sonhos.

Aos meus pais Reinaldo e Franciene, pois sem vocês absolutamente nada seria possível. Vocês me deram a melhor educação que poderia ter sonhado, me mostraram sempre o melhor caminho, abriram mão dos seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus. Obrigado pelo incentivo de sempre, por ter acreditado em mim mais do que eu mesmo acreditava, e por terem me ensinado o valor da humildade, do respeito e do amor. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

À **minha noiva Renata**, por todo companheirismo. Sempre acreditando no meu potencial, compreendendo os meus momentos de ausência e impaciência, fazendo com que eu me sentisse sempre muito especial e amado.

À **minha irmã Luciana, cunhado André e meus sobrinhos Pedro e Letícia**, que me completam, formando a minha base familiar, me apoiando em todas as decisões e também compreendendo o fato de eu estar constantemente ocupado com o trabalho.

Agradeço a minha orientadora **Prof. Dra. Renata Cimões**, pela confiança no meu trabalho, liberdade para que eu sempre tivesse acesso à orientação, à amizade, apoio e compreensão nos momentos difíceis.

Ao meu co-orientador **Prof. Dr. Joaquim Celestino**, pela disponibilidade em ajudar e abrir as portas da sua casa para que tivéssemos um ambiente ideal para desempenho dos trabalhos.

A **Capes (em especial ao Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior)**, pelo incentivo, suporte financeiro e por acreditar no potencial desse estudo.

A todos os **professores do curso de Pós-Graduação da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)**.

Aos professores **Gustavo Mendonça e Daniela Mendonça**, que me receberam na Universidade de Michigan e foram uma família para mim. Me ensinaram tudo o que podiam e abriram diversas portas. Serei eternamente grato.

A todos os colegas de turma, em especial à amiga **Camila Agra**, que foi uma parceira fundamental para a realização deste trabalho e o seu fácil convívio e alegria fez os piores dias tornarem-se menos árduos.

Ao amigo **Pedro Alencar**, que não mediu esforços para ajudar, auxiliando no atendimento dos pacientes e abrindo as portas do seu laboratório para execução dos trabalhos.

À amiga **Lavinia Potter**, que muito jovem e muitas vezes sem ter muita ideia do que ia acontecer, estava sempre presente e se esforçando para cooperar com a tarefa que fosse necessária.

Aos amigos **Fábio Rizzante, Jéssica Ferreira e Lídia Queiroz**, companheiros de Doutorado Sanduíche, por todos os momentos que vivemos longe de casa, compartilhando experiências profissionais e de vida. Sou muito grato por ter

conhecido pessoas tão especiais como vocês.

Aos nossos **pacientes**, pela confiança no nosso trabalho e apostar que tudo daria certo se comprometendo de maneira integral com a realização do projeto.

Aos amigos **Bruno Cabral e Paulo Santos**, sócios do Grupo Implantar e verdadeiros amigos que sempre me deram forças, me ensinaram e deram suporte para que eu pudesse me ausentar durante o período do Doutorado Sanduíche.

À secretária **Ozicleire**, sempre tão solícita, alegre, fez com que nada faltasse para que tudo no Programa da Pós-graduação pudesse acontecer.

À auxiliar de limpeza **Tânia**, que tanto zela por nosso espaço, que sempre me tratou com o maior carinho e mostrando-se disposta a fazer o que fosse preciso para que nos sentíssemos bem no nosso espaço de trabalho.

A todos os **funcionários** da UFPE pela colaboração durante o curso.

Aos Profs, Funcionários e Alunos da Universidade de Michigan (UM-USA), aos quais agradeço muito pela ajuda profissional e pessoal, pois foram colaboradores em um ambiente que não era o meu.

E a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para realização deste trabalho e que por ventura não foram contemplados nesses singelos agradecimentos.

RESUMO

Estudos suportam a terapia com implantes em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), entretanto, não há evidências clínicas suficientes indicando a influência das superfícies dos implantes no sentido de proporcionar o estabelecimento da estabilidade secundária ou biológica de forma mais segura e em menor tempo, nesta população. Este estudo clínico prospectivo teve como objetivo avaliar a estabilidade secundária de implantes dentários, com diferentes tratamentos de superfície (SLA® e SLActive®, Straumann Implant System, Basel, Switzerland), instalados em pacientes com e sem diabetes tipo 2. Foram incluídos 20 indivíduos no estudo, divididos em 2 grupos, (Grupo Controle – indivíduos com HbA1c < 6,5%, n=10; Grupo Teste, indivíduos com HbA1c ≥ 6,5%, n=10). Cada indivíduo recebeu 2 implantes, sendo um implante SLA® e um SLActive®, totalizando 40 implantes. Os implantes foram instalados na região posterior da mandíbula dos pacientes, sendo os 2 implantes instalados do mesmo lado ou, um em cada lado, em áreas edêntulas com mínimo de 4 meses de cicatrização pós exodontia e nenhum enxerto prévio realizado. A seleção do implante a ser instalada foi realizada através da disponibilidade óssea e a superfície determinada por sorteio. Foram avaliadas complicações clínicas incluindo mobilidade, inflamação, dor e/ou supuração. A estabilidade dos implantes através da análise da frequência de ressonância com uso do equipamento Osstell (Osstell® ISQ, Gotemburgo, Suécia) foi determinada imediatamente após a cirurgia, 2, 4, 6, 8, 12 e 16 semanas após as cirurgias. Clinicamente, 37 dos 40 implantes apresentaram características de saúde durante o período inicial de osseointegração resultando em uma taxa de sobrevivência de 90% para o Grupo Controle e 95% para o Grupo Teste. Não houve diferença estatisticamente significativa para a estabilidade dos implantes (ISQ) quando comparadas diferentes superfícies no mesmo grupo de pacientes (Grupo controle: SLA= 76,8±3,67 e SLActive 73,4±6,16; Grupo Teste: SLA = 66,9±5,12 e SLActive = 69,4±4,46), após 4 semanas. Quando se comparou o grupo de diabéticos com o de não diabéticos observou-se diferença estatisticamente significativa em T1 e T2, 2 e 4 semanas após cirurgia, para ambos os tipos de superfície. Através do presente estudo conclui-se que os pacientes com diabetes apresentaram valores de ISQ semelhantes aos sem diabetes, independente do tipo de superfície do implante, exceto nos períodos de avaliação de 2 e 4 semanas, sugerindo uma possível relação da glicemia com a estabilidade obtida nesses períodos.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Hiperglicemia. Implantes dentários. Análise de frequência de ressonância.

ABSTRACT

Recent studies support implant therapy in patients lacking good glycemic control, however there is insufficient clinical evidence supporting the influence of the surfaces of the implants in order to provide the establishment of secondary or biological stability faster and more safely, in these subjects. This prospective clinical study aimed to evaluate the secondary stability of dental implants with different surface treatments (SLA® and SLActive®, Straumann Implant System, Basel Switzerland), placed in the posterior mandible of patients with and without diabetes. Twenty individuals were included in the study, divided into 2 groups, (Control group - subjects with HbA1c <6.5%; Test Group – subjects with diabetes - HbA1c ≥ 6.5%). The implants were placed randomly in edentulous areas with a minimum of 4 months of healing post-extraction and no previous grafts performed. Possible clinical complications were evaluated, including mobility, inflammation, pain or suppuration, and the stability of the implants was evaluated by resonance frequency analysis (RFA) using the Osstell equipment (Osstell® ISQ, Gothenburg, Sweden) at the surgery (baseline), 2, 4, 6, 8, 12 and 16 weeks after the surgery. Clinically, 37 of the 40 implants presented health characteristics during the initial period of osseointegration resulting in a survival rate of 90% for the control group and 95% for the test group. There was no statistically significant difference in the stability of implants (ISQ) comparing different surfaces on the same group of patients (Control Group: SLA= 76,8±3,67 and SLActive 73,4±6,16; Test Group: SLA = 66,9±5,12 and SLActive = 69,4±4,46), after 4 weeks. When comparing the test group with the control group, a statistically significant difference was observed in T1 and T2, 2 and 4 weeks after surgery, for both types of surface. The findings of the present study concludes that patients with diabetes presented similar ISQ values to patients without diabetes, regardless of the type of implant surface, except in the 2 and 4 weeks evaluation periods, suggesting a possible relationship between glycemia and the stability obtained during these periods.

Key-words: Diabetes mellitus. Hiperglicemia. Implante dentário. Osseointegração.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do estudo.....	22
Figura 2 - Esquema do uso clínico do Osstell	25
Figura 3 - Estabilidade dos implantes de acordo com o valor do ISQ	25
Figura 4 - Média de ISQ para os implantes SLA e SLActive dos grupos teste e controle para cada tempo de avaliação.....	36
Figure 5 - Femoral intramedullary canal was manually reamed with a sequence from a 30 gauge needle to a 21 gauge needle.....	45
Figure 6 - A cpTi grade IV wire (diameter 0.7 mm and length 8mm) prepared with a hydrophobic and hydrophilic surface were placed (Neodent, Curitiba, Brazil)	45
Figure 7 - The chart reveals higher amount of calcium content for the hydrophilic surface compared to the hydrophobic surface.....	48
Figure 8 - Early stages of osteogenic gene expression levels.....	49
Figure 9 - Inflammatory markers levels of expression	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes incluídos no estudo	33
Tabela 2 - Características dos implantes utilizados no estudo.....	34
Tabela 3 - Comparação intergrupos das médias de ISQ para os implantes SLA e SLActive	35
Tabela 4 - Comparação intragrupo das médias de ISQ dos implantes SLA e SLActive para cada grupo	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALP	Fosfatase alcalina, alkaline phosphatase
BIC	Contato osso-implante
BSP	Bone sialo protein, sialo proteína óssea
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CG	Grupo Controle, control group
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
cpTi	Liga de titânio
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMO	Densidade mineral óssea
DP	Desvio Padrão
EDS	Espectroscopia por energia dispersiva, energy-dispersive x-ray spectroscopy
GAPDH	Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase
IACUC	The Institutional Animal Use & Care Committee
IDF	Federação Internacional de Diabetes
Il10	Interleukin 10, interleucina 10
Il1b	Interleukin 1 beta, interleucina 1 beta
ISQ	Quociente de estabilidade do implante
NIH	Agência Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América
OCN	osteocalcina, osteocalcin
OMS	Organização Mundial da Saúde
OS	Profundidade de sondagem
OSX-cherry	Osteoblast-specific transcript factor osterix

OVX	Ovariectomia, ovariectomy
PBS	Tampão fosfato-salino, Phosphate-buffered saline
PCR	Reação em cadeia da polimerase
QUALIS	Sistema usado para classificar a produção científica dos programas de pós-graduação no que se refere aos artigos publicados em periódicos científicos
Runx2	Runt-related transcription factor 2
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SEM	Microscópio eletrônico de varredura, scanning electron microscopy
SG	Sangramento gengival
SLA®	Tratamento de Superfície de implante por jateamento com grãos grandes e banho ácido
SLActive®	Tratamento de Superfície de implante por jateamento com grãos grandes e banho ácido, quimicamente ativa e hidrofílica
SOST	Sclerotin, sclerotina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Grupo Teste, test group
Tnf	Tumor necrosis factor, fator de necrose tumoral
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	IMPLANTES DENTÁRIOS.....	15
1.1.1	Diabetes Mellitus tipo 2.....	16
1.1.2	Osteoporose	18
2	METODOLOGIA.....	20
2.1	DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA	20
2.2	PROCEDIMENTOS CLÍNICOS	22
2.2.1	Randomização	23
2.2.2	Procedimento cirúrgico para instalação dos implantes	23
2.2.3	Avaliação da estabilidade dos implantes	24
2.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
3	ARTIGO 1 - ESTABILIDADE DE IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2 - ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO	27
3.1	RESUMO.....	27
3.2	ABSTRACT	28
3.3	INTRODUÇÃO.....	28
3.4	MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.4.1	Desenho do estudo e amostra.....	30
3.4.2	Procedimentos Clínicos e randomização.....	31
3.4.3	Procedimentos cirúrgicos	31
3.4.4	Avaliações de estabilidade dos implantes e clínica.....	32
3.4.5	Análise estatística	32
3.5	RESULTADOS	32
3.5.1	Características dos pacientes	32
3.5.2	Observações clínicas	34
3.5.3	Estabilidade dos implantes	35

3.6	DISCUSSÃO	37
3.7	CONCLUSÃO	40
4	ARTIGO 2 - GENE EXPRESSION OF HYDROPHILIC TITANIUM SURFACE IN OSTEOPOROTIC MODEL	41
4.1	ABSTRACT	41
4.2	INTRODUCTION	42
4.3	MATERIAL AND METHODS.....	43
4.3.1	Experimental animal model	43
4.3.2	Induction of osteoporosis-like conditions	44
4.3.3	Experimental implant surgical procedure	44
4.3.4	RNA isolation, complementary DNA (cDNA) synthesis, and quantitative real time PCR	46
4.3.5	Scanning Electron Microscopy and EDS Analysis	47
4.3.6	Statistical Analysis	47
4.4	RESULTS.....	47
4.4.1	Surface Analysis by EDS	47
4.4.2	Osteogenic Differentiation and Gene Expression	48
4.5	DISCUSSION	50
4.6	CONCLUSION.....	53
5	CONCLUSÃO GERAL	54
	REFERÊNCIAS	55
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	63
	APÊNDICE B - FICHA CLÍNICA	65
	APÊNDICE C - RELATÓRIO DE ATIVIDADES.....	68
	ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ETICA	71
	ANEXO B - NORMAS DA REVISTA CLINICAL ORAL IMPLANTS RESEARCH	75
	ANEXO C - NORMAS DA REVISTA THE INTERNATIONAL JOURNAL OF ORAL & MAXILLOFACIAL IMPLANTS	86

1 INTRODUÇÃO

O número de pacientes que buscam tratamento com implantes dentários para reabilitar perdas dentárias vem aumentando nos últimos anos, devido ao aumento na expectativa de vida que faz com que os dentes estejam expostos por mais tempo em função na cavidade oral. Ao mesmo tempo, espera-se que um número maior desses pacientes sofra de uma ou mais doenças metabólicas crônicas, como a diabetes e a osteoporose, que podem afetar a cicatrização óssea levando a falhas dos implantes. As alterações no metabolismo ósseo provocadas pelo diabetes e pela osteoporose podem ter efeitos diretos na osseointegração e sobrevivência dos implantes nesta população.

Os mecanismos biológicos referentes à deposição óssea sobre a superfície dos implantes dentários no fenômeno da osseointegração também podem ser influenciados por diversas características dos próprios implantes dentários, incluindo a composição química e topográfica de sua superfície. Neste contexto, a otimização do processo de osseointegração, através da utilização de implantes com tratamentos de superfície que possam promover uma osseointegração mais segura, pode ser de grande relevância principalmente para esses pacientes com doenças sistêmicas que podem ter sua osseointegração prejudicada.

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi analisar o comportamento de implantes com diferentes tratamentos de superfícies em situações de indivíduos com comprometimento sistêmico, diabetes e osteoporose, que afetam o metabolismo ósseo. Para isso, utilizou um estudo do tipo ensaio clínico randomizado, onde buscou-se avaliar a influência do tratamento de superfície dos implantes na estabilidade secundária, e um estudo *in vivo*, onde a expressão de genes relacionados a osteogênese ao redor de uma superfície hidrofílica e hidrofóbica, em modelo osteoporótico, foi avaliada.

1.1 IMPLANTES DENTÁRIOS

Os implantes dentários vêm sendo amplamente utilizados como terapia de escolha para o tratamento do edentulismo, apresentando elevados índices de sucesso ao longo dos anos (BUSER *et al.*, 1997; ZARB & ALBREKTSSON, 1998). No entanto, a taxa de insucesso apesar de apresentar uma pequena em porcentagem, torna-se relevante em número absoluto, devido à grande quantidade

de implantes instalados e à demanda crescente de indicações de implantes (PEREIRA, 2007).

A literatura demonstra que diversos fatores podem estar associados com as falhas dos implantes. Um pequeno número de perdas ocorre sem causas clinicamente reconhecidas (DEAS *et al.*, 2002), sugerindo uma deficiência na cicatrização do hospedeiro. Dessa maneira, parece existir uma população de pacientes, na qual fatores intrínsecos ao hospedeiro desempenham um papel importante na sobrevivência dos implantes (COSTA JÚNIOR, 2011).

As modificações na superfície dos implantes potencialmente alteram os processos biológicos da remodelação óssea ao redor destes, podendo otimizar a osseointegração. Algumas modificações na superfície dos implantes, como a alteração na topografia, rugosidade, interações iônicas, absorção protética e atividade celular desses implantes, tem demonstrado uma significativa redução do tempo de cicatrização desses implantes (COCHRAN *et al.* 2002; ELLINGSEN *et al.* 2004; SCHLIEPHAKE *et al.* 2005; FERGUSON *et al.* 2006).

Um estudo avaliou as propriedades de dois tipos de superfícies de implantes (SLA®, jateamento com grânulos de areia e ataque ácido, e SLActive®, jateamento com grânulos de areia e ataque ácido, quimicamente ativa e hidrofílica) foram avaliadas para os parâmetros de contato osso-implante (BIC) e densidade mineral óssea (DMO) em animais saudáveis e diabéticos. Observou-se nos pacientes com diabetes um maior comprometimento do BIC no tempo avaliado, e a utilização de implantes SLActive resultou em efeitos positivos tanto para os animais saudáveis quanto para os com diabetes (SCHLEGEL *et al.*, 2013). A modificação da superfície do implante de titânio, pela deposição de revestimentos inorgânicos / orgânicos, também foi testada para otimizar a osseointegração em condições ósseas de osteoporose versus condições saudáveis (GAO *et al.*, 2009; VIDIGAL *et al.*, 2009; MARDAS *et al.*, 2011; QI *et al.*, 2012; YANG *et al.*, 2012; ALGHAMDI *et al.*, 2013). Embora estudos experimentais tenham demonstrado que os revestimentos osteogênicos são efetivos no aumento do contato osso-implante, sua relevância clínica ainda requer investigações adicionais (GHANEM *et al.*, 2017).

1.1.1 Diabetes Mellitus tipo 2

O DM2 engloba um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, ação da insulina ou ambos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION 2015a,b).

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está presente em 90 a 95% dos casos e está caracterizado por defeitos na ação e secreção da insulina. Quando ocorre a manifestação da hiperglicemia ambos os defeitos podem se apresentar, mas pode haver predomínio de um deles. A maioria dos pacientes com DM2 apresentam sobrepeso ou obesidade, e a cetoacidose raramente se desenvolve espontaneamente, ocorrendo apenas em associação a outras condições como, por exemplo, infecções. O início dos sintomas do DM2 é mais gradual e menos grave, geralmente apresentando-se após os 40 anos de idade, não sendo esta idade um padrão, de modo que a doença pode ser diagnosticada em qualquer idade (SBD, 2009; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION 2015a,b).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Federação Internacional de Diabetes (IDF) consideram o DM uma epidemia global, que atinge mais de 371 milhões de pessoas no mundo todo. No Brasil, estima-se que 10,52% da população na faixa etária de 20 a 79 anos sejam portadores dessa enfermidade sistêmica, representando mais de 13.350.000 casos de diabetes (IDF, 2012).

Os sinais e sintomas clássicos do diabetes são poliúria, polidipsia, polifagia, prurido, fraqueza, fadiga, perda de peso, entre outros. Algumas das complicações sistêmicas mais comuns do diabetes são: doença microvascular (alterações na estrutura); doença cardiovascular (espessamentos nas paredes vasculares, aterosclerose); acidente vascular cerebral; retinopatia (cegueira, visão borrada); nefropatia (doença renal terminal, proteinúria); amputação e neuropatia (FIORELLINI, 2000).

Estudos sugerem que a hiperglicemia em pacientes com diabetes tipo 2 apresenta efeitos adversos no metabolismo ósseo (SCHWARTZ *et al.* 2001; OTTENBACHER *et al.* 2002). OKAZAKI *et al.* (1999) em estudo com uma população que inicialmente apresentava pobre controle glicêmico (média de HbA1c > 10%), encontrou uma redução de marcadores bioquímicos de reabsorção óssea em associação com a melhora do controle glicêmico. Nesse contexto, a maioria das investigações clínicas acreditam que um bom controle glicêmico é importante para o sucesso da terapia com implantes. (FIORELLINI *et al.*, 2000; DOWELL *et al.*, 2007, OATES *et al.*, 2011) entretanto, ensaios clínicos mais recentes têm demonstrado

altas taxas de sobrevivência dos implantes mesmo em pacientes com inadequado controle glicêmico (KHANDELWAL *et al.*, 2013; AL AMRI *et al.* 2017).

1.1.2 Osteoporose

A osteoporose é definida como uma desordem esquelética caracterizada por força óssea comprometida que aumenta o risco de fratura. A força óssea reflete principalmente a integração da densidade e qualidade do osso. A densidade óssea é expressa em gramas de mineral por área ou volume, e a qualidade óssea é definida como a arquitetura, turnover, acumulação de dano e mineralização. Quando uma força indutora de falhas, como o trauma, é aplicada a um osso osteoporótico, ocorre uma fratura, assim, a osteoporose é um fator de risco significativo para a fratura (NIH CONSENSUS, 2000).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define osteoporose com base em um marcador substituto, densidade mineral óssea (DMO). Usando medição de densitometria, o escore de DMO do paciente pode ser comparado com valores normativos para uma população de saudáveis de 20 a 40 anos de idade. Um escore de DMO "normal" é superior a um desvio padrão abaixo da média (índice DMO acima de -1) à medida que o termo é usado pela OMS. Para um diagnóstico de osteoporose, um paciente deve ter um escore DMO superior a 2,5 desvios-padrão (DPs) abaixo da média (DMO pontuação abaixo de 2,5). Se o escore da DMO estiver entre -2,5 e -1, então um diagnóstico de osteopenia é feito.

A deficiência de estrogênio pré-menopausa e pós-menopausa, excessiva ingestão de glicocorticóides, transtornos alimentares (como anorexia nervosa e doença celíaca) foram relacionados com a etiologia da osteoporose (CORINA *et al.*, 2012; ABRAHAM *et al.*, 2013; BACHMANN *et al.*, 2016). A principal consequência médica da osteoporose é a fratura óssea osteoporótica. As fraturas osteoporóticas são uma das causas mais comuns de deficiência e um importante contribuinte para os custos de cuidados médicos em muitas regiões do mundo (HOLAHAN *et al.*, 2008).

Estudos *in vitro* usando osteoblastos de osso osteoporótico apresentou ativação, diferenciação e desenvolvimento osteoblástico prejudicados (RODRIGUEZ *et al.*, 2008; KASSEM; MARIE 2011; BENISCH *et al.* 2012). Além disso, o número de células mesenquimais e citocinas anabólicas como TGF-B e IGF-1 no envelhecimento dos animais osteoporóticos foi afetado adversamente, influenciando

no metabolismo ósseo (JILKA 1998; TORRICELLI *et al.* 2002; CHARATCHAROENWITTHAYA *et al.* 2007). Dados que derivam principalmente de estudos pré-clínicos indicaram que a osteoporose pode influenciar negativamente a cura de fraturas ósseas (NAMKUNG-MATTHAI *et al.*, 2001; OLIVER *et al.* 2013; DONOS *et al.* 2015) e a osseointegração de implantes dentários (FINI *et al.*, 2004; ERDOGAN *et al.* 2007; TSOLAKI; MADIANOS; VROTSOS, 2009) ou procedimentos de enxerto ósseo (KIM *et al.*, 2004; LUIZE *et al.* 2008) e a formação de osso) na área crânio-maxilo-facial (MARDAS *et al.* 2011).

Apesar de alguns estudos não conseguirem comprovar a associação da osteopenia causada pela deficiência dos níveis de estrogênio com as cicatrizações ósseas prejudicadas (KUBO *et al.*, 1999; ZELLIN *et al.*, 2002; VIDIGAL *et al.* 2009), outro estudo recente mostrou que tratamentos de superfície e revestimentos orgânicos e inorgânicos (GHANEM *et al.*, 2017) são efetivos em aumentar o contato osso-implante, no entanto a relevância clínica de todos estes achados ainda requerem mais investigações.

2 METODOLOGIA

2.1 DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA

Para realização deste ensaio clínico randomizado duplo cego, controlado, foram obedecidos os critérios CONSORT group (SCHULZ *et al.*, 2010) para padronização de publicação ensaios clínicos randomizados.

O estudo foi desenhado para avaliar a estabilidade dos implantes em pacientes com diabetes tipo 2 e sem diabetes, com vários graus de controle glicêmico (segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, 2013), utilizando dois tipos de superfície dos implantes: SLA®, jateamento com grânulos de areia e ataque ácido, e SLActive®, jateamento com grânulos de areia e ataque ácido, quimicamente ativa e hidrofílica.

A amostra foi composta de 20 pacientes divididos em 2 grupos: Grupo controle – pacientes saudáveis (n=10) e Grupo teste – pacientes com diabetes tipo 2 (n=10). Cada paciente teve 2 implantes instalados na região posterior da mandíbula, sendo em um hemiarco o implante SLA e no outro o implante SLActive, ou ambos os implantes no mesmo hemiarco, distribuídos através de sorteio. O estudo foi submetido a análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS-UFPE), CAAE: 40798115.5.0000.5208. Os indivíduos foram convidados a ler e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A). O estudo foi realizado no período de março de 2015 a novembro de 2017, na clínica da pós-graduação da Odontologia da UFPE, e as cirurgias foram realizadas em consultório particular.

Para fazer parte do estudo os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram aplicados:

Critérios de inclusão - Grupo teste: diagnóstico de DM2 há pelo menos 1 ano, HbA1c maior que 6,5%; pelo menos 2 dentes perdidos na região posterior da mandíbula; os locais para colocação dos implantes deviam ter no mínimo 4 meses de cicatrização pós-exodontia; aceitar participar do estudo; não ter passado por procedimento de enxertia óssea; indicação para colocação de implantes; idade igual ou superior a 21 anos; e não apresentar complicações do diabetes (nefropatia, retinopatia, doenças macro ou microvasculares, neuropatia).

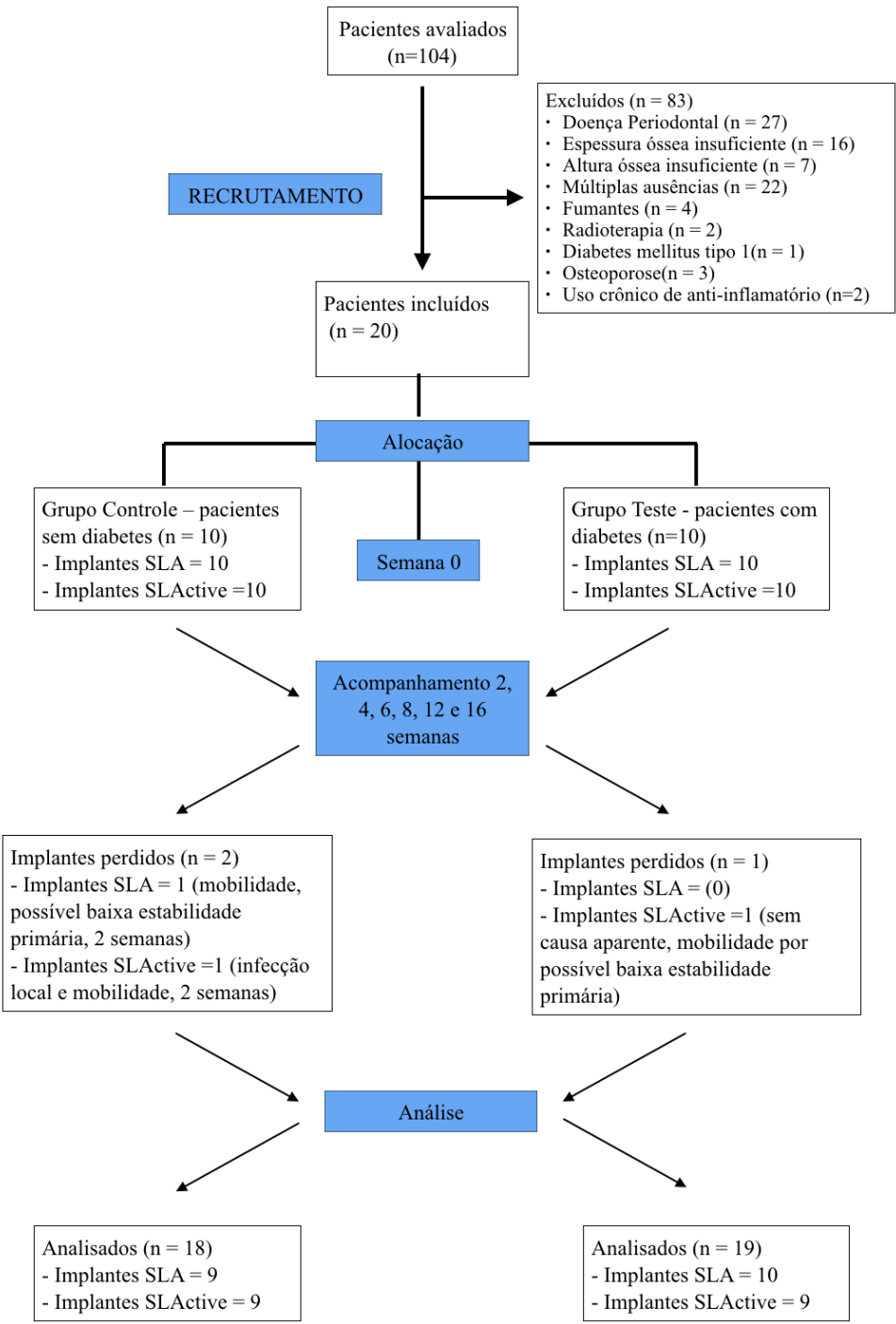
- Grupo controle: todos os critérios aplicados ao grupo teste, no entanto deveria apresentar HbA1c menor que 6,5%;

Critérios de exclusão geral- presença de condição sistêmica que possa interferir no processo de osseointegração (condições imunológicas: lúpus, HIV+); fumantes; uso crônico de anti-inflamatórios esteróides, deficiência ou disfunção dos leucócitos; hipertensão com pressão sistólica superior a 185mmHg e diastólica maior que 105mmHg com ou sem medicação; desordens sanguíneas (púrpura, hemofilia); desordens ósseas metabólicas; alcoolismo ou uso de drogas ilícitas; bisfosfonatos e irradiados nos últimos 5 anos.

Critérios de exclusão locais – infecções ou inflamações orais não tratadas (periodontite moderada e severa, líquen plano); cirurgia óssea nos últimos 6 meses antes da colocação dos implantes; locais de exodontia não cicatrizados; presença de defeitos ósseos que necessitam enxertos; altura óssea inferior a 8mm.

Os níveis de hemoglobina glicada foram classificados de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2013) e determinado 2 semanas antes da colocação dos implantes (início). Antes da realização das cirurgias, mínimo 15 dias antes do procedimento cirúrgico, todos os pacientes passaram por uma fase de preparo de boca, onde foram realizados os tratamentos odontológicos que eram necessários para garantir o melhor controle de placa que seria executado pelo paciente para melhorar a condição dos tecidos periodontais e peri-implantares. A Figura 1 apresenta o fluxograma do estudo de acordo com o CONSORT (2010).

Figura 1 - Fluxograma do estudo



Fonte: Rafael Amorim Cavalcanti de Siqueira (2018)

2.2 PROCEDIMENTOS CLÍNICOS

Todos os pacientes foram submetidos a anamnese e exame físico extra e intrabucal, além do exame de tomografia computadorizada por feixe cônico, antes da

cirurgia. Em cada exame clínico foram avaliadas possíveis complicações incluindo mobilidade, inflamação, dor ou supuração, nos períodos de 2, 4, 6, 8, 12 e 16 semanas após o procedimento cirúrgico. Os exames clínicos foram realizados por um avaliador, o cirurgião não participou das avaliações clínicas.

2.2.1 Randomização

Cada paciente recebeu um implante SLA em um hemiarco da mandíbula e no outro hemiarco o implante SLActive, ou ambos os implantes no mesmo hemiarco. No momento da colocação dos implantes foi realizada uma randomização simples, onde foi sorteado pelo próprio paciente em um envelope opaco, qual o tipo de implante seria colocado em cada sítio operatório. Caso a disponibilidade óssea exigisse implantes de tamanho diferentes, um terceiro profissional fez o sorteio prévio da superfície dos implantes selecionados para que o cirurgião não tivesse o conhecimento. A superfície SLA foi utilizada como padrão, assim cada paciente, em seus respectivos grupos receberam um implante com superfície SLA® e um implante com superfície SLActive®. Os grupos foram distribuídos como segue no quadro 1.

Quadro 1 - Distribuição dos implantes segundo o grupo e tipo de superfície

Grupo	Superfícies		Total
	SLA®	SLActive®	
Controle	10	10	20
Pacientes com diabetes tipo 2	10	10	20
Total	20	20	40

Fonte: Rafael Amorim Cavalcanti de Siqueira (2018)

2.2.2 Procedimento cirúrgico para instalação dos implantes

Os exames laboratoriais solicitados previamente a cirurgia foram: hemograma completo, coagulograma, glicemia em jejum, hemoglobina glicada.

A assepsia facial e intrabucal foram realizadas com a utilização de clorexidina a 2,0% e 0,12% respectivamente, seguidas por procedimento anestésico indicado. Todos os pacientes foram operados por um único cirurgião com experiência

comprovada na técnica e conhecimento do sistema de implantes empregado (Straumann, Basel, Switzerland). A seleção do comprimento do implante foi determinada de acordo com a disponibilidade óssea local verificada através da análise das imagens das tomografias computadorizadas, medindo-se da margem óssea até a parte superior do canal do nervo alveolar inferior deixando-se uma margem de segurança de 1,5 mm. A instalação dos implantes seguiu o protocolo indicado pelo fabricante com objetivo de se obter estabilidade primária mínima para que em todos os implantes fossem utilizados cicatrizadores transgengivais antes da realização das suturas. Para todos os pacientes foi feita prescrição de antibióticos, Amoxicilina 875mg (Eurofarma, Itapevi, Brasil) por uma semana, analgésicos, Dipirona 500mg de 8 em 8 horas por 2 dias ou em caso de dor (Eurofarma, Itapevi, Brasil) e uso de bochechos de clorexidina a 0,12% por 14 dias (Periogard, Colgate, Brasil).

O tipo de osso foi classificado de acordo com uma escala de quatro níveis determinada por (Lekholm, Zarb, 1985), levando-se em consideração a sensibilidade táctil mineral, determinada pelo operador durante a osteotomia:

- Osso tipo I – alta densidade
- Osso tipo II – densidade moderada
- Osso tipo III – baixa densidade
- Osso tipo IV – muito baixa densidade

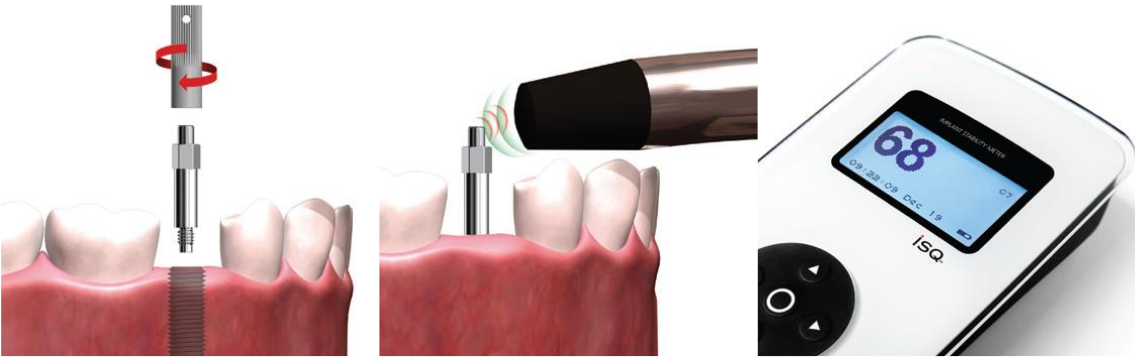
2.2.3 Avaliação da estabilidade dos implantes

A estabilidade dos implantes foi avaliada através da análise da frequência de ressonância com uso do equipamento Osstell (Osstell® ISQ, Gotemburgo, Suécia). As leituras foram realizadas nas faces vestibular e proximais de cada implante, no momento da instalação do implante (início), e com 2, 4, 6, 8, 12 e 16 semanas seguindo a colocação dos implantes.

O Osstell é um método clínico não invasivo para medir a estabilidade do implante através da frequência de ressonância. A técnica usa um simples “smartpeg” ou junção inteligente para unir ao implante ou ao intermediário e a medida é feita por uma sonda colocada próximo ao dispositivo sobre o implante. O quociente de estabilidade do implante (ISQ - Implant Stability Quotient) varia de 0 a 100 indicando a estabilidade primária de um implante ou a estabilidade secundária que indica as mudanças devido a formação óssea e osseointegração. Quanto menor o valor de

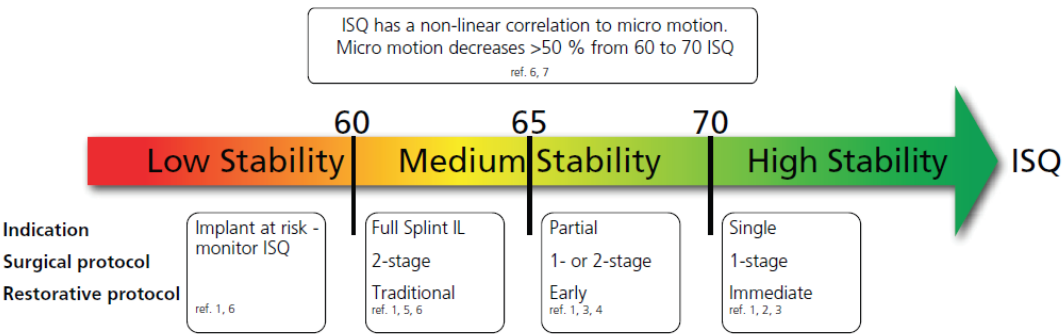
ISQ menor a estabilidade e quanto mais próximo ao 100 maior a estabilidade (SENNERBY; MEREDITH, 2000).

Figura 2 - Esquema do uso clínico do Osstell



Fonte: (SENNERBY; MEREDITH, 2000)

Figura 3 - Estabilidade dos implantes de acordo com o valor do ISQ.



Fonte: (SENNERBY; MEREDITH, 2000)

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após a coleta os dados foram analisados pelo programa Statistical Package of Social Science (SPSS) versão 22.0, através de métodos estatísticos descritivos e inferenciais. Para cada um dos tipos de superfície de implante, a comparação dos grupos definidos por teste e controle, e a comparação dos momentos de avaliação

em relação aos resultados de Osstel, foi realizada considerando-se o modelo de análise de variância Split-Plot. Para comparação dos dois tipos de superfície de implante, dentro de cada grupo e em cada particular momento de avaliação, foi considerado o teste t de Student para amostras pareadas. Valores de $p \leq 0,05$ indicaram significância estatística.

3 ARTIGO 1 - ESTABILIDADE DE IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2 - ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO¹

3.1 RESUMO

Objetivo: Este estudo clínico prospectivo teve como objetivo avaliar a estabilidade secundária de implantes dentários, com diferentes tratamentos de superfície (SLA® e SLActive®, Straumann Implant System, Basel Switzerland), instalados em região posterior de mandíbula de pacientes com e sem diabetes tipo 2. **Material e Métodos:** 20 indivíduos fizeram parte do estudo e foram divididos em 2 grupos: Grupo Controle (GC), indivíduos com HbA1c < 6,5%; Grupo Teste (GT), HbA1c ≥ 6,5%). Cada paciente recebeu 2 implantes, sendo um implante SLA® e um SLActive. Possíveis complicações clínicas foram avaliadas, incluindo mobilidade, inflamação, dor e/ou supuração. A estabilidade dos implantes foi avaliada através da análise da frequência de ressonância no momento da instalação 2, 4, 6, 8, 12 e 16 semanas após as cirurgias. **Resultados:** Clinicamente, 37 dos 40 implantes apresentaram características de saúde durante o período inicial de osseointegração resultando em uma taxa de sobrevivência de 90% para o Grupo Controle e 95% para o Grupo Teste. Não houve diferença estatisticamente significativa para a estabilidade dos implantes (ISQ) quando comparadas diferentes superfícies no mesmo grupo de pacientes (Grupo controle: SLA= 76,8±3,67 e SLActive 73,4±6,16; Grupo Teste: SLA = 66,9±5,12 e SLActive = 69,4±4,46), após 4 semanas. Quando se comparou o grupo de diabéticos com o de não diabéticos observou-se diferença estatisticamente significativa em T1 e T2, 2 e 4 semanas após cirurgia, para ambos os tipos de superfície. **Conclusão:** Através do presente estudo conclui-se que os pacientes com diabetes apresentaram valores de ISQ semelhantes aos sem diabetes, independente do tipo de superfície do implante, exceto nos períodos de avaliação de 2 e 4 semanas, sugerindo uma possível relação da glicemia com a estabilidade obtida nesses períodos.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Hiperglicemia. Implante dentário. Osseointegração.

¹Artigo escrito por Rafael Siqueira (Doutorando em Odontologia - UFPE), Camila Agra (Acadêmica de Odontologia - UFPE), Pedro Alencar (Doutor em Odontologia, Prof Adjunto de Odontologia – UFPE), Lavínia Potter (Doutora em Odontologia, Departamento de Prótese e Cirurgia Buco-Facial, da Faculdade de Odontologia – UFPE), Joaquim Celestino, Renata Cimões.

Autor para correspondência: Prof^a. Renata Cimões. Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife - PE – BRASIL - 50670-901 Email: renata.cimoes@globo.com Telefone: (81) 2126 8817

3.2 ABSTRACT

Objective: This prospective clinical study aimed to evaluate the secondary stability of dental implants with different surface treatments (SLA® and SLActive®, Straumann Implant System, Basel Switzerland), placed in the posterior mandible of patients with and without diabetes type 2. **Material and Methods:** Twenty individuals were included in the study, divided into 2 groups, (Control group - subjects with HbA1c <6.5%; Test Group - HbA1c ≥ 6.5%). Possible clinical complications were evaluated, including mobility, inflammation, pain or suppuration, and the stability of the implants was evaluated by resonance frequency analysis (RFA) at the surgery (baseline), 2, 4, 6, 8, 12 and 16 weeks after the surgery. **Results:** Clinically, 37 of the 40 implants presented health characteristics during the initial period of osseointegration resulting in a survival rate of 90% for the control group and 95% for the test group. There was no statistically significant difference in the stability of implants (ISQ) comparing different surfaces on the same group of patients (Control Group: SLA= 76,8±3,67 and SLActive 73,4±6,16; Test Group: SLA = 66,9±5,12 and SLActive = 69,4±4,46), after 4 weeks. When comparing the test group with the control group, a statistically significant difference was observed in T1 and T2, 2 and 4 weeks after surgery, for both types of surface. **Conclusion:** The findings of the present study concludes that patients with diabetes presented similar ISQ values to patients without diabetes, regardless of the type of implant surface, except in the 2 and 4 weeks evaluation periods, suggesting a possible relationship between glycemia and the stability obtained during these periods.

Key-words: Diabetes mellitus. Hyperglycemia. Dental implant. Osseointegration.

3.3 INTRODUÇÃO

Implantes dentários vêm sendo amplamente utilizados como terapia de escolha para o tratamento do edentulismo, apresentando elevados índices de sucesso ao longo dos anos (Buser et al., 1997; Zarb; Albrektsson, 1998). Durante algum tempo muitos pacientes foram excluídos da terapia devido a atrofia óssea severas que impediam a estabilidade dos implantes ou resultavam em um posicionamento inadequado comprometendo estética e função, ou por outras condições locais e sistêmicas que comprometeriam a osseointegração. Para um implante bem sucedido espera-se a osseointegração na interface osso-implante, a

qual foi definida como uma conexão estrutural e funcional direta entre o tecido ósseo e a superfície do implante submetido a carga (Adell et al., 1981; Brånemark et al., 2001).

Aguardado o período inicial de reparo ósseo para a osseointegração, é realizada a reabilitação protética. O implante, então, é colocado em função e a remodelação óssea se torna um aspecto crítico para a sua sobrevivência em resposta às demandas funcionais aplicadas ao implante e osso de suporte (Oates et al., 2013).

O Diabetes mellitus (DM) foi considerada por muitos anos como uma contra-indicação a terapia com implantes dentários (Oikarinen et al., 1995). As alterações no metabolismo ósseo provocadas pelo diabetes podem ter efeitos diretos na osseointegração e sobrevivência dos implantes nesta população (Oates et al., 2013). Entretanto, estudos mais recentes vem mostrando que não há evidências suficientes suportando taxas elevadas de falha dos implantes em pacientes com índice glicêmico descontrolado, e sugerindo a terapia com implantes mesmo em pacientes com ausência de um bom controle glicêmico (Khandelwal et al., 2013; Al Amri et al., 2017).

Os mecanismos biológicos referentes à deposição óssea sobre a superfície dos implantes no fenômeno da osseointegração também podem ser influenciados por diversas características dos implantes dentários, incluindo a composição química e topográfica da superfície dos implantes (Le Guéhenne et al., 2007; Wennerberg, Albrektsson, 2009; Palmquist et al., 2010).

Atualmente, há grande preocupação pela superfície de implantes no sentido de proporcionar o estabelecimento da estabilidade secundária ou biológica em menor tempo (Lai et al., 2009; Lang et al., 2011). A otimização do processo de osseointegração pode ser de grande relevância, especialmente em casos limítrofes como tecido ósseo de baixa densidade, enxertos prévios, utilização de implantes curtos e pacientes com comprometimentos sistêmicos que podem afetar o metabolismo ósseo pelo fato de diminuir o tempo de espera da fase de deposição biológica durante o processo de osseointegração (estabilidade secundária) (Mendonça et al., 2009).

Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar a estabilidade de implantes dentários com diferentes tratamentos de superfície, através da análise clínica e da frequência de ressonância, em pacientes com diabetes, por meio de um estudo tipo ensaio clínico randomizado.

3.4 MATERIAIS E MÉTODOS

3.4.1 Desenho do estudo e amostra

Este ensaio clínico randomizado e controlado foi projetado para fornecer uma avaliação comparativa da estabilidade secundária de implantes com diferentes tratamentos de superfície: SLA® - Sandblasted, Large-grit, Acid-etched; SLActive® - Sand-blasted, Large grit, Acid-etched, chemically active and hydrophilic. O estudo foi submetido a análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS-UFPE), CAAE: 40798115.5.0000.5208. Os participantes foram recrutados entre janeiro de 2015 e janeiro de 2016, entre indivíduos buscando tratamento odontológico na Clínica da Pós-graduação da Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco. Todos os participantes foram convidados a ler e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

Participaram do estudo 20 adultos com idade igual ou superior a 21 anos que apresentavam ausência de pelo menos dois dentes posteriores mandibulares. Os locais para colocação dos implantes deveriam ter no mínimo 4 meses de cicatrização pós-exodontia, não ter passado por procedimento de enxertia óssea e indicação para colocação de implante e reabilitação protética. O Grupo Teste envolveu a inclusão de indivíduos com diagnóstico de DM tipo 2 ($HbA1c \geq 6,5\%$) há pelo menos 1 ano. O Grupo controle envolveu todos os critérios aplicados ao grupo teste, entretanto níveis de $HbA1c$ deveriam ser menor que 6,5%. Achados clínicos adicionais usados para exclusão foram: presença de condição sistêmica que possa interferir no processo de osseointegração (condições imunológicas: lúpus, HIV+); fumantes; uso crônico de anti-inflamatórios esteróides, deficiência ou disfunção dos leucócitos; hipertensão com pressão sistólica superior a 185mmHg e diastólica maior que 105mmHg com ou sem medicação; desordens sanguíneas (púrpura, hemofilia); desordens ósseas metabólicas; alcoolismo ou uso de drogas ilícitas; bisfosfonatos e irradiados nos últimos 5 anos. Foram considerados critérios de exclusão locais presença de infecções ou inflamações orais não tratadas (periodontite moderada e severa, líquen plano); cirurgia óssea nos últimos 6 meses antes da colocação dos implantes; locais de exodontia não cicatrizados; presença de defeitos ósseos que necessitam enxertos; altura óssea inferior a 8mm. O nível de $HbA1c$ foi determinado 2 semanas antes da colocação dos implantes (início = T0).

3.4.2 Procedimentos Clínicos e randomização

Antes da realização das cirurgias todos os pacientes passaram por uma fase de preparo de boca, onde foram realizados os tratamentos odontológicos que eram necessários para garantir o melhor controle de placa (restaurações, extrações, raspagem) por parte do paciente e manutenção de boas condições dos tecidos periodontais e peri-implantares.

Para cada paciente, dois sítios mandibulares posteriores foram randomizados através de sorteio para receber um Implante SLA Straumann® Standard Plus (Institut Straumann AG, Basileia, Suíça) e um Implante SLActive Straumann® Standard Plus. Assim, 40 implantes foram instalados nos 20 pacientes. No momento do planejamento da cirurgia foram selecionados comprimento e diâmetro dos implantes de acordo com a disponibilidade óssea. Quando a disponibilidade óssea exigiu implantes de tamanho diferentes, um terceiro profissional realizou o sorteio prévio da superfície dos implantes previamente selecionados, em envelope opaco, para que o cirurgião não tivesse o conhecimento. A sequência foi estabelecida e mantida em envelopes selados sem acesso do cirurgião e examinadores.

3.4.3 Procedimentos cirúrgicos

Todos os implantes utilizados eram do mesmo design com 3,3 ou 4,1 mm de diâmetro, comprimentos de 8, 10 ou 12 mm e um colar transgengival de 1,8 mm. Os implantes foram instalados de acordo com os protocolos do fabricante (Straumann, Basel, Suíça) e colocados cicatrizadores transgengivais de 3mm de altura antes da realização da sutura com fio de nylon 5-0 (Ethicon, São Paulo, Brasil). Os grupos foram distribuídos como segue no quadro 1.

Todos os pacientes receberam antibióticos, Amoxicilina 875mg (Eurofarma, Itapevi, Brasil) por uma semana, analgésicos, Dipirona 500mg de 8 em 8 horas por 2 dias ou em caso de dor (Eurofarma, Itapevi, Brasil) e uso de bochechos de clorexidina a 0,12% por 14 dias (Periogard, Colgate, Brasil). Os pacientes foram operados por um único cirurgião com experiência na técnica e conhecimento do sistema de implantes empregado (Straumann, Basel, Switzerland). Os implantes não foram restaurados durante o período de avaliação de 4 meses e as próteses provisórias não foram utilizadas nesse período para evitar carregamento inadvertido dos implantes.

3.4.4 Avaliações de estabilidade dos implantes e clínica

A estabilidade dos implantes foi avaliada por um único examinador cego, através da análise da frequência de ressonância com uso do equipamento Osstell (Osstell® ISQ, Gotemburgo, Suécia). As leituras foram realizadas nas faces vestibular e proximais de cada implante, e a média das duas medidas representou o valor de ISQ para o implante examinado. Estas avaliações foram realizadas no momento da instalação do implante (início), e com 2, 4, 6, 8, 12 e 16 semanas seguindo a colocação dos implantes. Possíveis complicações clínicas foram avaliadas, incluindo mobilidade, inflamação, dor e/ou supuração, nos mesmos momentos de avaliação da estabilidade dos implantes.

3.4.5 Análise estatística

Após a coleta os dados foram analisados pelo programa Statistical Package of Social Science (SPSS) versão 22.0, através de métodos estatísticos descritivos e inferenciais. Para cada um dos tipos de superfície de implante, a comparação dos grupos definidos por teste e controle, e a comparação dos momentos de avaliação em relação aos resultados de Osstell, foi realizada considerando-se o modelo de análise de variância Split-Plot. Para comparação dos dois tipos de superfície de implante, dentro de cada grupo e em cada particular momento de avaliação, foi considerado o teste t de Student para amostras pareadas. Valores de p menores do que 0,05 indicaram significância estatística. Intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5%.

3.5 RESULTADOS

3.5.1 Características dos pacientes

A Figura 1 (*ver página 22*) apresenta o fluxograma do estudo de acordo com o CONSORT (2010).

Dos 104 pacientes avaliados na triagem, 84 não foram incluídos na pesquisa pelas seguintes razões: doença periodontoal moderada a severa (n=27), espessura óssea inadequada (n=16); altura óssea inadequada (n=7); múltiplas ausências dentárias e ausências de dentes antagonistas (n=22); fumantes (n=4); radioterapia

para o câncer (n=2); osteoporose (n=3), uso crônico de anti-inflamatório (n=2) e portador de diabetes mellitus tipo 1 (n=1). Ao fim, 20 pacientes foram considerados elegíveis e incluídos no estudo. (Tabela 1)

Onze (55%) dos pacientes eram mulheres e a a idade média foi de 49,2 +- 13,01 anos. Ao longo deste estudo, os pacientes tiveram níveis de HbA1c entre 4,8% e 10,7% (Tabela 1). Enquanto 10 pacientes (grupo controle) apresentaram níveis de HbA1c menores que 6,5%, 4 (20%) apresentaram níveis de HbA1c menor que 7% sendo classificados como pacientes com diabetes controlada, 4 apresentaram níveis de HbA1c entre 7% e 8,5% sendo classificados como pacientes com diabetes moderadamente controlada e os 2 restantes (10%) com o HbA1c maior que 8,5%, sendo classificados como diabéticos não-controlados. A maioria dos implantes foi colocada em ossos dos tipos III e IV de acordo com a percepção tátil do cirurgião, e em apenas 3 sitios de instalação o osso foi classificado como tipo 2.

Tabela 1 - Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes incluídos no estudo

Variável	Total (100%)	Controle (n=10)	Teste (n=10)
Sexo Feminino	11 (55%)	7 (70%)	4 (40%)
Idade (anos)	49,2 ± 13,01 (32-70)	44,1 ± 12,8 (28 – 61)	54,3 ±11,7 (32-70)
Glicemia em jejum (mg/dl)	123,2 +- 39,8 (83 – 219)	94,5 ± 8,7 (83 – 115)	151,8 ± 37,9 (110 – 219)
Hemoglobina Glicada (HbA1c) %	6,1% +- 1,2%	5,3 ±0,4% (4,8 – 6,3%)	7,7 ± 1,3 (6,6 – 10,7%)
Diabetes controlado (HbA1c < 7%)	n=4 (20%)	-	n=4(40%)
Diabetes moderadamente controlado (HbA1c > 7% - ≤ 8,5%)	n=4 (20%)	-	n=4(40%)
Diabetes não-controlado (HbA1c >8,5%)	n=2 (10%)	-	n=2 (20%)
Tipo Ósseo III ou IV	37 implantes (92,5%)	17 (85%)	20 (100%)

Fonte: Rafael Amorim Cavalcanti de Siqueira (2018)

3.5.2 Observações clínicas

Clinicamente, 37 dos 40 implantes apresentaram características de saúde durante o período inicial de osseointegração resultando em uma taxa de sobrevivência de 90% para o Grupo Controle e 95% para o Grupo Teste (tabela 2). Duas falhas ocorreram no grupo controle onde um implante SLA foi removido entre as 2° e 4° semanas após a colocação do implante. A outra falha no grupo controle ocorreu com um implante SLActive devido a uma infecção com supuração. Um implante SLActive falhou no grupo teste entre as 2° e 4° semanas após a colocação do implante, sem causa justificável.

Tabela 2 - Características dos implantes utilizados no estudo

Variável	Grupo controle		Grupo teste	
	SLA (n=9)	SLActive	SLA (n=10)	SLActive
	(n=9)		(n=9)	
Média do comprimento dos implantes	10,6 mm	10 mm	9,4 mm	9 mm
Diâmetro dos implantes	3.3 mm (2)	3.3mm (3)	3.3 mm (5)	3.3 mm (4)
	4.1 mm (7)	4.1 mm (6)	4.1 mm (5)	4.1 mm (5)
Osso tipo I e II	-	-	1	1
Osso tipo III ou IV	9	9	9	8
Falha dos implantes	1	1	-	1
Complicação dos implantes	1	1	1	2
Torque >35N.cm	1	2	3	1

Fonte: Rafael Amorim Cavalcanti de Siqueira (2018)

Todos os outros implantes cicatrizaram sem maiores intercorrências, não havendo complicações clínicas ou infecções associadas de tecido mole em torno do cicatrizador. Poucos eventos adversos foram encontrados durante o curso do estudo e os mais comuns foram, relato de curta duração de dor na remoção do cicatrizador para leitura do ISQ (um implante), e soltura do cicatrizador trasngengival (3 implantes).

3.5.3 Estabilidade dos implantes

Na tabela 3 são apresentadas as estatísticas descritivas de média e desvio padrão dos dados de Osstel, considerados na análise, em cada um dos grupos e em cada um dos momentos, para os implantes SLA e SLActive. Comparando os dois grupos de pacientes apenas referente aos implantes de superfície SLActive, diferença estatisticamente significativa foi encontrada nos momentos T1 e T2, 2 e 4 semanas após a instalação do implante, respectivamente. Comparando os dois grupos de pacientes apenas referente aos implantes de superfície SLA, diferença estatisticamente significativa foi encontrada nos momentos T1, T2 e T3, ou seja, 2, 4 e 6 semans após a instalação dos implantes.

Tabela 3 – Comparação intergrupos das médias de ISQ para os implantes SLA e SLActive.

Tempos de avaliação	Grupo controle SLA (n=9)	Grupo teste SLA (n=10)	Valor de p	Grupo controle SLActive (n=9)	Grupo Teste SLActive (n=9)	Valor de p
T0	68,6±8,55	69,9±3,77	0,533	69,3±6,66	71,7±12,03	0,348
T1	73,7±5,59	66,4±4,38	0,003	75,9±4,11	64,6±5,2	<0,001*
T2	76,8±3,67	67,1±4,81	<0,001*	75,4±4,24	69,6±4,2	0,028*
T3	76,4±4,72	71,8±3,67	0,042*	77,1±2,83	74,7±3,94	0,337
T4	78,7±2,28	75,4±3,97	0,137	79,4±3,31	76,4±4,21	0,232
T5	79,5±2,18	76,2±4,03	0,137	81,2±2,26	79,4±4,23	0,472
T6	78,4±2,69	77,8±4,02	0,774	82,1±1,74	79,7±4,51	0,337

T0 = momento da cirurgia; T1= 2 semanas; T2= 4 semanas; T3= 6 semanas; T4= 8 semanas; T5= 12 semanas; T6= 16 semanas.

* P < 0.05 = diferença estatisticamente significativa

Fonte: Rafael Amorim Cavalcanti de Siqueira (2018)

Na tabela 4 são apresentadas as médias e desvios padrões dos resultados, para cada um dos tipos de implante, e para a diferença entre eles, em cada um dos momentos e em cada um dos grupos.

Tabela 4 - Comparação intragrupo das médias de ISQ dos implantes SLA e SLActive para cada grupo

Grupo	Implante	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Teste	SLActive	71,5±11,35	64,9±5,54	69,4±4,46	74,4±4,11	76,1±4,38	79,4±4,23	79,7±4,51
	SLA	68,1±6,83	66,4±4,38	66,9±5,12	71,9±3,91	75,5±4,23	76,6±4,17	78,2±4,11
	SLActive - SLA	3,4±12,5	-1,6±8,52	2,5±8,63	2,4±6,71	0,6±6,53	2,8±5,81	1,5±4,76
	Valor de p*	0,412	0,599	0,439	0,338	0,814	0,189	0,372
Controle	SLActive	68,4±6,94	75,8±3,88	73,4±6,16	74±9,43	79,3±3,53	80,9±2,31	81,8±1,69
	SLA	67,1±9,45	71,2±9,69	76,8±3,67	76,4±4,72	79,1±1,94	79,3±2,25	78,7±2,71
	SLActive - SLA	1,4±10,4	4,7±8,88	-3,3±6,5	-2,4±9,49	0,2±5,17	1,6±4,02	3,1±3,23
	Valor de p*	0,691	0,132	0,163	0,462	0,921	0,291	0,029

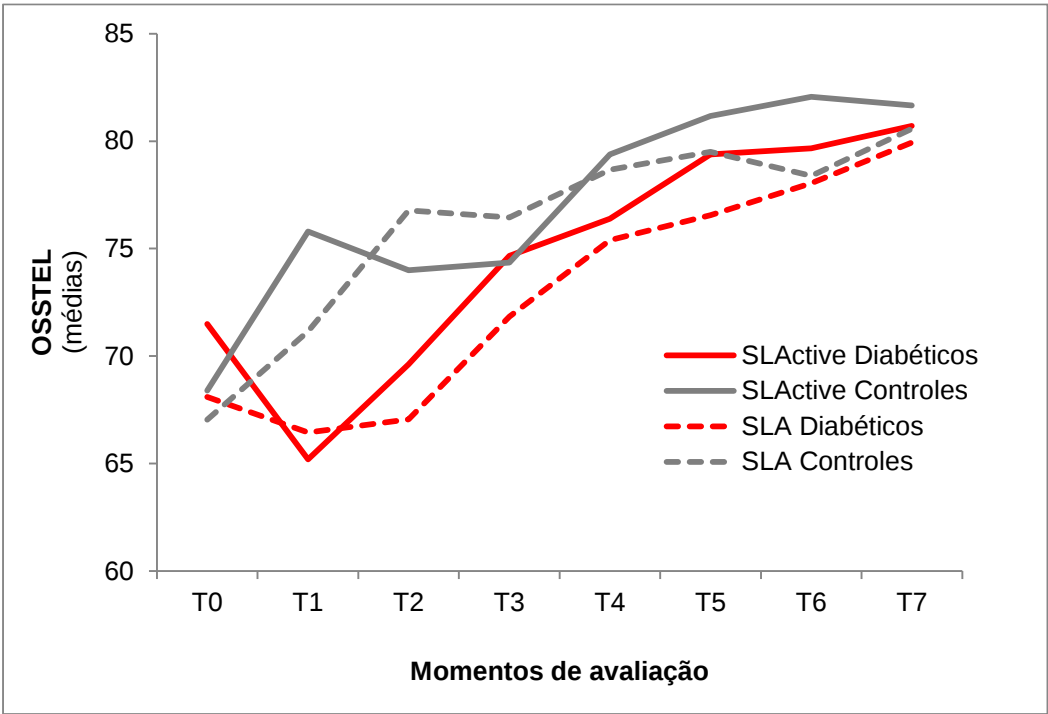
T0 = momento da cirurgia; T1= 2 semanas; T2= 4 semanas; T3= 6 semanas; T4= 8 semanas; T5= 12 semanas; T6= 16 semanas.

* P < 0.05 = diferença estatisticamente significativa

Fonte: Rafael Amorim Cavalcanti de Siqueira (2018)

A figura 4 mostra as médias de ISQ para cada tipo de implante em diferentes tempos após a instalação dos implantes.

Figura 4 – Média de ISQ para os implantes SLA e SLActive dos grupos teste e controle para cada tempo de avaliação



Fonte: Rafael Amorim Cavalcanti de Siqueira (2018)

3.6 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta de diferentes superfícies de implante, SLActive (hidrofílica) comparada a SLA (convencional, na otimização da cicatrização e integração de implantes em pacientes com e sem diabetes, visto que pacientes com DM apresentam possível comprometimento e atraso na estabilização do implante durante o período de osseointegração após a colocação do implante.

Clinicamente, 37 dos 40 implantes apresentaram características de saúde durante o período inicial de osseointegração resultando em uma taxa de sobrevivência de 90% para o grupo controle e 95% para o grupo teste. Duas falhas ocorreram no grupo controle onde um implante SLA foi removido entre as semanas 2 e 4 após a colocação do implante, sem causa aparente mas, possivelmente associada a baixa estabilidade primária alcançada no momento da cirurgia. A outra falha ocorreu com um implante SLActive devido a uma infecção que se apresentou através de edema e supuração na segunda semana de cicatrização e estava acompanhada de relato do paciente de negligência com os cuidados operatórios relativos a medicação e repouso preconizados.

Um implante SLActive falhou no grupo teste entre as semanas 2 e 4 após a colocação do implante, também sem causa aparente e qualquer relato de desconforto por parte do paciente. Uma possível causa seria a qualidade óssea tipo IV na região deste implante, baixa estabilidade primária alcançada no momento da cirurgia associada a condição sistêmica do paciente que era classificado como diabetes descontrolada.

Todos os outros implantes cicatrizaram sem maiores intercorrências, não havendo complicações clínicas ou infecções associadas de tecido mole em torno do cicatrizador. Poucos eventos adversos foram encontrados durante o curso do estudo e os mais comuns foram, rotação do implante com relato de curta duração de dor (um implante), e soltura do cicatrizador transgengival (3 implantes). Para o implante que apresentou rotação no momento da avaliação de 2 semanas de pós-operatório foi tomada a medida de apenas observação deste implante nos momentos que se seguiram, sendo retomada a avaliação no momento de 3 meses, onde foram obtidos valores adequados de coeficiente de estabilidade e demais características clínicas compatíveis com um quadro de normalidade do padrão cicatricial. Sempre que houve uma soltura do cicatrizador, uma consulta de urgência foi providenciada para a estabilização dos mesmos sobre os implantes.

Os resultados deste estudo não identificaram uma significativa diferença nos padrões de estabilidade entre as duas superfícies de implante para pacientes com diabetes tipo 2 que tenham pobre controle glicêmico, entretanto, é nítido que a recuperação de níveis mais elevados de estabilidade após a queda da mesma nas primeiras semanas, ocorre de forma mais lenta nestes pacientes comparado aos pacientes saudáveis. Este resultado pode ser explicado pelo nível social e econômico desta população que apresentou uma tendência maior a níveis controlados de glicemia.

Pacientes com diabetes apresentam maiores chances de desenvolver periodontite e podem ser mais suscetíveis à perda dentária do que os não diabéticos. A terapia com implantes beneficia pacientes com diabetes melhorando função mastigatória e ingestão dietética, que é crítica para o gerenciamento da doença (Khandelwal et al., 2013). Pacientes com diabetes têm alterações nas respostas imunológicas relacionadas ao aumento das chances de desenvolvimento de complicações micro e macro vasculares levando ao comprometimento da cicatrização de feridas e aumento do risco de infecção (Pearl & Kanat 1988; Gallacher et al. 1995; McMahon & Bristrian 1995; Delamaire et al. 1997; Shurtz-Swirski et al. 2001). Estas preocupações referentes ao diabetes forneceram as razões para a limitação do uso de implantes dentários fazendo com que o controle glicêmico permanecesse durante muito tempo como uma contra-indicação relativa. No entanto, estudos da última década documentaram colocação bem sucedida do implante em pacientes com elevação nos níveis de glicemia (Dowell et al. 2007; Tawil et al. 2008; Oates et al. 2009; Turkeyilmaz 2010; Khandewal et al. 2013; Eskow et al., 2016; Nobre et al., 2016).

Al Amri et. al. (2017) em acompanhamento de 01 ano, avaliaram os aspectos clínicos e radiográficos ao redor de implantes instalados em pacientes com pré-diabetes. 24 pacientes (12 com pré-diabetes e 12 controles, todos do sexo masculino, participaram do estudo. Os autores concluíram que implantes instalados em pré-diabéticos e pacientes saudáveis apresentam taxas de sucesso e permanecem estáveis clínica e radiograficamente após 1 ano de acompanhamento. Todas as descobertas citadas anteriormente vão de encontro aos achados deste estudo onde houve sobrevida de 19 dos 20 implantes instalados em pacientes com diabetes e níveis de HbA1c variando de 6,5% até 10,7%.

A influência do controle glicêmico na taxa de sobrevida dos implantes dentários não é objeto de consenso na literatura. Algumas revisões sistemáticas

citam que a estabilização do controle glicêmico (HbA1c em torno de 7%), juntamente com medidas preventivas contra infecção e erradicação de comorbidades proporcionam altas taxas de sobrevivência de implantes (Diz et al., 2013; Naujokat et al., 2016). Já outro estudo realizado em implantes mandibulares sugeriu que a densidade óssea poderia influenciar mais na sobrevida do implante do que o grau de controle glicêmico (Oates et al., 2014). A doença óssea em diabetes juntamente com uma baixa taxa de remodelação óssea apresenta também níveis mais elevados de esclerostina circulante e menores níveis circulantes de PTH (Pinho et al., 2017). Estudos in vitro têm demonstrado que elevados níveis de glicose aumentam a diferenciação/fusão de osteoclastos, resultando em um ambiente de maior reabsorção. A nível tecidual, a hiperglicemia afeta a matriz óssea orgânica através do acúmulo de produtos finais de glicação avançada que levam à menor resistência óssea (Hernandez et al., 2005). O presente estudo avaliou implantes instalados apenas em região posterior de mandíbula, com classificação de qualidade óssea tipo III e IV para quase a totalidade dos casos, refletindo em pouca influência da densidade óssea no resultado do estudo, acreditando-se desta forma que a tendência ao bom controle glicêmico da população tenha sido preponderante para este resultado.

Vale ressaltar que o protocolo de estudo para esta investigação forneceu a todos os pacientes cobertura antibiótica por 7 dias após cirurgia junto com 14 dias de enxaguatório antimicrobiano a base de clorexidina. O estudo continuará com avaliação de longo prazo, este relatório é limitado na medida em que examina a integração no período durante os primeiros 4 meses seguintes à colocação dos implantes.

No que diz respeito ao estudo da superfície dos implantes, para ambos os tipos, nos pacientes diabéticos, a menor estabilidade foi registrada na semana 2, o que corrobora com estudo anterior (Khandewal et al., 2013). Diferentemente do encontrado como padrão, tanto para os implantes SLA como SLActive, nos pacientes controles, a menor estabilidade foi obtida no momento da instalação, com níveis sempre crescentes nos demais momentos de avaliação. Este padrão de quociente de estabilidade dos implantes evidencia claramente a diferença no padrão de integração do implante em paciente com diabetes e saudável. A utilização de uma superfície hidrofílica influenciou em uma ligeira velocidade na recuperação de níveis mais elevados de estabilidade, entretanto, este resultado não foi significativo e em um período de 4 semanas após a colocação dos implantes os valores de

quociente de estabilidade foram semelhantes para os dois tipos de superfícies, nos pacientes com diabetes.

Estudos anteriores indicaram que uma superfície hidrofílica pode promover uma osseointegração mais segura e rápida, apresentando níveis mais elevados de expressão gênica relacionados a osteogênese, bem como maior contato osso-implante e tempo reduzido de osseointegração de até 60% (Schwarz et al. 2007; Oates et al. 2007). Estudos histológicos demonstraram, ainda, uma otimização do processo de osseointegração com o aumento da molhabilidade da superfície de implantes em comparação com implantes submetidos a jateamento e ataque por ácido (Bornstein et al., 2003; Buser et al. 2004; Lang et al., 2011). Entretanto, existem poucos estudos em humanos que avaliaram e descreveram detalhadamente a estabilidade dos implantes através da frequência de ressonância em pacientes com diabetes, como realizado no presente estudo. Khandewal et al. (2013) avaliaram implantes instalados em pacientes com diabetes e saudáveis, com níveis glicêmicos de hemoglobina glicada de até 12,5% através da análise de Ostell e encontraram resultados semelhantes a este estudo. Semelhante ao presente estudo, esses autores identificaram as falhas dos implantes antes das 4 semanas, justamente o período de menor estabilidade dos implantes em pacientes com diabetes. A falha que ocorreu com o paciente saudável pode estar relacionado a infecção advinda de contaminação no momento da cirurgia ou decorrente da negligência dos cuidados pós-operatórios por parte do paciente, uma vez que níveis elevados de quociente de estabilidade foram encontrados para as 2 superfícies, nos pacientes controle, em todos os momentos de avaliação.

3.7 CONCLUSÃO

Através do presente estudo conclui-se que os pacientes com diabetes apresentaram valores de ISQ semelhantes aos sem diabetes, independente do tipo de superfície do implante, exceto nos períodos de avaliação de 2 e 4 semanas, sugerindo uma possível relação da glicemia com a estabilidade obtida nesses períodos.

4 ARTIGO 2 - GENE EXPRESSION OF HYDROPHILIC TITANIUM SURFACE IN OSTEOPOROTIC MODEL²

4.1 ABSTRACT

Purpose: The number of elderly patients seeking treatment with dental implants and affected by conditions that lead to more implant failures has been increasing in the recent years. The literature remains deficient in indication protocols for dental implants in patients with osteoporosis. Using a mouse osteoporotic model this study aimed to determine the influence of titanium surfaces (hydrophobic and hydrophilic) on gene expression and bone formation during the osseointegration process. **Material and Methods:** Thirty, female, 3-month old mice were included in the study. Osteoporosis was induced by ovariectomy (OVX) and 7 weeks of calcium and phosphorus deficient diet in 15 mice, test group (OVX). The other 15 mice were sham operated, only had their ovaries identified and surgically exposed, and free access to regular food and water, control group (Sham). Seven weeks following the ovaries surgical procedures, 1 implant specially made (0.7 x 8 mm) of each surface was placed in each femur for both groups, in a way that each animal received 2 different implants. One implant had a hydrophobic surface (A) and the other one had a hydrophilic treatment surface (B). Calcium content was measured by Energy-dispersive x-ray spectroscopy (EDS) on the surface of the implant after 7 days. Additionally, after 3 and 7 days implants were removed and cells were collected around the implant to access gene expression profile of key osteogenic and inflammatory genes (Runx2, ALP, BSP, SOST, OCN, Il1b, Il10, TNF and NOS2) by PCR assay. Statistical analyses were performed by ANOVA and paired *t*-test with significance at $p < 0.05$. **Results:** The amount of calcium deposited on the surface due to the mineralization process was higher for (B) surface compared to (A) on the intra-group analysis, after 7 days. Analysis in OVX group showed that genes involved

² Artigo escrito por: Rafael Siqueira - ¹ MSc, Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico, Curitiba, Paraná, Brazil. Jéssica Afonso Ferreira - MSc, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. Fábio Rizzante - Associate Professor, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA. Daniela Mendonça - Associate Professor, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA. Gustavo Mendonça, Renata Cimões Associate Professor, Prosthesis and Maxillofacil Surgery Department, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil - Associate Professor, Prosthesis and Maxillofacil Surgery Department, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil
Corresponding author: Prof^a. Gustavo Mendonça. Endereço: 1011 N University Ave, Ann Arbor, Michigan, USA 48109 Email: mgustavo@umich.edu Telefone: +1 919 259-8609

in the bone morphogenetic protein signaling, such as ALP, BSP, SOST and OCN, were significantly activated in the hydrophilic treatment surface. Conclusion: Based in our results, due to the increased expression of genes related to osteogenic differentiation and significant amount of calcium content, the choice of the hydrophilic surface in situations of osteoporosis could be considered to improve osseointegration process.

Key-words: Real Time PCR. Gene expression. Surface treatment. Dental implant. Osteoporosis.

4.2 INTRODUCTION

The number of elderly patients seeking treatment with dental implant has increased in recent years. At the same time, an increased number of these patients are expected to suffer from one or more of chronic metabolic diseases, like osteoporosis, which affect bone healing and can lead to more implant failures (GAETTI-JARDIM et al, 2011; GIRO et al, 2015). Osteoporosis is defined as a skeletal disorder characterized by a reduction in bone mass and microarchitectural deterioration of the bone tissue that increases the risk of fracture. Both etiology and therapy of osteoporosis (estrogens, vitamin D and bisphosphonates) may interfere the healing process of a bone wound and osseointegration (NIH, 2001; TSOLAKI; MADIANOS; VROTSOS, 2009).

In vitro and preclinical studies in ovariectomized animals reported that low bone density might delay the healing of femoral fractures (NAMKUNG-MATTHAI et al., 2001), critical-sized cranial defects following grafting with alloplastic bone substitutes (KIM, 2004), postextraction sockets (SHIMIZU et al, 2000; TEOFILO; BRENTGANI; LAMANO-CARVALHO, 2004) and the osseointegration of titanium dental implants (FINI et al, 2004; TSOLAKI; MADIANOS; VROTSOS, 2009). The modification of the titanium implant surface, e.g. by the deposition of inorganic/organic coatings, has been tried before to improve the implant-bone response compared in osteoporotic vs. healthy conditions (GAO et al, 2009; VIDIGAL et al, 2009; MARDAS et al, 2011; QI et al, 2012; YANG et al, 2012; ALGHAMDI et al, 2013). Although experimental studies have shown that osteogenic coatings are effective in enhancing BIC, their clinical relevance requires further investigations (GHANEM et al, 2017). In the other hand, hydrophilic surface has been used to

reduce the healing time and also to promote a safer osseointegration in patients with systemic diseases, like diabetes and osteoporosis.

The mechanisms that control osseointegration are only partially understood and in situations of poor bone quality and impaired healing it requires more studies. Activation and de-activation of key regulatory genes is crucial to the process of differentiation of osteoprogenitor cells and it is also affected by cell-surface interactions¹⁹. Based on the previous evidence, it is logical to assume that osteoporotic bone has a different potential for bone regeneration, and therefore, a modification of the current treatment protocols and materials for dental implant therapy may be necessary when treating osteoporotic patients. The present study aims to determine the pattern of bone formation on two different titanium implant surfaces (hydrophobic and hydrophilic) in an osteoporotic model defining surface influence in osseointegration.

4.3 MATERIAL AND METHODS

4.3.1 Experimental animal model

The research protocol was approved by The Institutional Animal Use & Care Committee (IACUC), University of Michigan. This research was conducted in compliance with University guidelines, State and Federal regulations and the standards of the “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.

Seventy-two, female, osterix-cherry (OSX-cherry) reporter mice, 3 months old, weighting between 23 and 30 g, with no injuries or congenital defects were used in the study. Before each surgical session, the animals were anaesthetized via inhalation isoflurane (Piramal, Pennsylvania, USA) (4-5%) for induction and maintained with isoflurane (1-3%) as necessary to maintain surgical anesthesia using a calibrated vaporizer. Level of anesthesia was monitored by toe pinch and eye reflex. Local anesthesia with Lidocaine was administered. Ophthalmic ointment was used to protect the eyes of the animals during surgery. Alcohol-soaked gauze sponges was alternated with iodophor-soaked gauze sponges or Q-tips to disinfect the surgical site. The wound area was shaved gently. The surgical field was cleaned with povidine iodine solution (3 alternating scrubs of povidone iodine/chlorhexidine with normal saline/alcohol/sterile water). %). For post-operative pain management Carprofen (Piramal, Pennsylvania, USA) was provided preemptively, for 48 hours

postoperatively and then as needed. Signs of complications related to surgery was monitored daily. Surgery records were kept and also included the records regarding the frequency of using of post-operative analgesics.

4.3.2 Induction of osteoporosis-like conditions

Experimental osteoporosis was induced by ovariectomy (OVX) and calcium and phosphorus deficient diet using a method previously described (SHIMIZU et al, 2000). In all the animals, the ovaries were identified and displayed bilaterally, following a longitudinal incision in the region below the last rib and next to the kidney. In 15 OVX animals (OVX group), hemostasis was secured by suturing the top of the fallopian tube (Vicryl 4-0; Ethicon, Somerville, NJ, USA) and the ovaries together with the oviduct and a small portion of the uterus were excised. The remaining 15 control mice were sham operated (Sham group) by only having their ovaries identified and surgically exposed, and free access to regular food and water. The muscles and skin were then sutured in layers in all animals (Vicryl 4-0; Ethicon) and wound clips were used to final closure.

The ovariectomized mice were fed with calcium and phosphorus deficient diet (0.1% calcium and phosphorus 0.77%; Labdiet, St. Louis, MO, USA) and water ad libitum throughout the whole experimental period. At 7 weeks following the ovaries surgical procedure, one implant with hydrophobic and one with hydrophilic surface were installed in each animal of both OVX and Sham group.

4.3.3 Experimental implant surgical procedure

The same experimental surgical procedure was performed in all animals (both test and control group). The distal femur was accessed through a medial parapatellar arthrotomy. After locating the femoral intercondylar notch, the femoral intramedullary canal was manually reamed with a sequence from a 30 gauge needle to a 21 gauge needle (Figure 5).

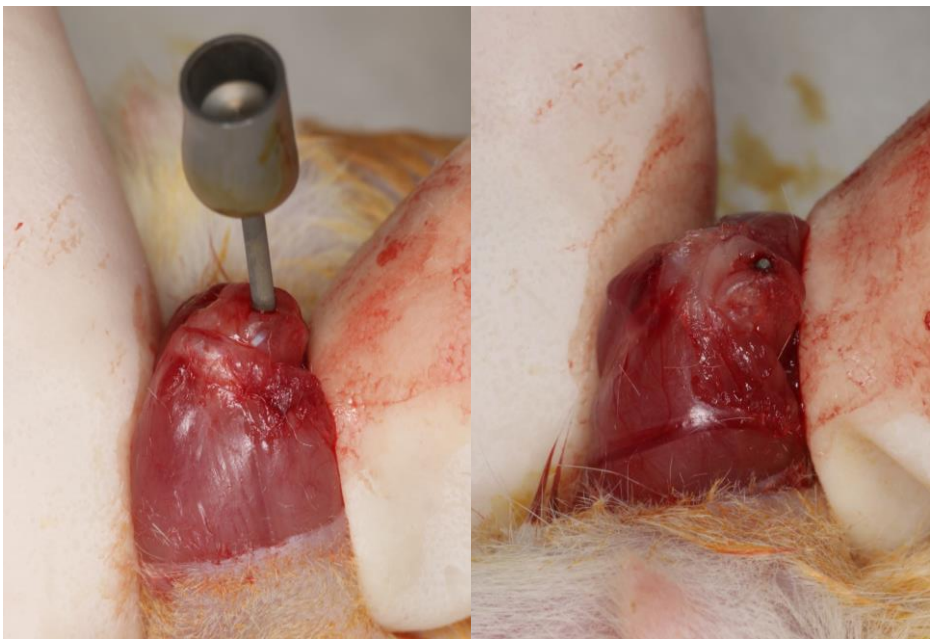
Figure 5 – Femoral intramedullary canal was manually reamed with a sequence from a 30 gauge needle to a 21 gauge needle.



Fonte: Rafael Amorim Cavalcanti de Siqueira (2018)

A cpTi grade IV wire (diameter 0.7 mm and length 8mm) prepared with a hydrophobic and hydrophilic surface were placed (Neodent, Curitiba, Brazil) (Figure 6).

Figure 6 - A cpTi grade IV wire (diameter 0.7 mm and length 8mm) prepared with a hydrophobic and hydrophilic surface were placed (Neodent, Curitiba, Brazil).



Fonte: Rafael Amorim Cavalcanti de Siqueira (2018)

Each femur received a different surface. The soft tissues were repositioned, and the overlying muscles and periosteum were sutured with simple interrupted sutures (Vicryl 5-0; Ethicon). The animals were euthanized with an overdose of isoflurane at different times after the experimental surgical procedure. For PCR assay, tissues were collected at 3 and 7 days following surgery. For scanning electron microscopy (SEM) samples were collected at 7 days.

4.3.4 RNA isolation, complementary DNA (cDNA) synthesis, and quantitative real time PCR

Five animals for each group were euthanized at 3 and 7 days. Immediately thereafter, the femurs sites were isolated and the implant site was exposed using sterile technique and the entire femurs were harvested. Implants were explanted by fracture of the femurs. For evaluation of genes expression in cells adherent to explanted endosseous implant surfaces, the implants were rinsed in cold PBS (Gibco-Life Technologies, Grand Island, NY, USA) immediately following retrieval and then placed into 1mL of Trizol reagent (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA, USA). Total RNA was isolated from the lysates using manufacturer's protocol and processed as to evaluate RUNX2, OSX, ALP, OCN, Sost, BSP, IL1b, IL10, NOS2 and TNF. (SABioscience, Frederick, MD) expression.

Total RNA concentration was quantified using a NanoDrop 2000 spectrophotometer (NanoDrop products, Wilmington, DE, USA). The extracted RNA was reverse transcribed following a conventional protocol to synthesize complementary DNA (cDNA). cDNA synthesis was performed using 500ng of RNA following the manufacturer's recommendations (SuperScript VILO cDNA Synthesis, Invitrogen).. The cDNA was used as a template in real-time PCR.

All primers for quantitative PCR (qPCR) were obtained from Qiagen (Qiagen Sciences, Germantown, MD, USA). The reactions were prepared using SYBR Green Real-Time PCR Master Mix (Qiagen) according to the manufacturer's protocol. Thermal cycling was performed on an ABI 7900HT (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) according to recommended protocol. The relative mRNA expression was determined by $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method and expressed as a relative expression level. Sham Neoporos 3 days implants in healthy conditions were set as control; 1.0-fold expression level. Osteoblastic cell differentiation was monitored by the expression of runt-related transcription factor-2 (Runx-2), osteoblast-specific transcription factor osterix (OSX), alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin (OC), bone sialoprotein

(BSP), and sclerostin (Sost) and inflammatory related genes (IL1b, IL10, TNF and NOS2). Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) was used as house-keeping gene control.

4.3.5 Scanning Electron Microscopy and EDS Analysis

The chemical analysis by energy-dispersive x-ray spectroscopy (EDS), is an analysis performed by an equipment coupled to the scanning electron microscope, which allows a qualitative and semiquantitative evaluation from the emission of characteristic x-rays. This tool allows the indication of the presence of chemical elements in several types of sample components, whether mineral or organic.

Five animals for each group were euthanized at 7 days for this analysis. The implants were examined by high-resolution scanning electron microscopy (Hitachi S-4700, Tokyo, Japan) and atomic force microscopy (Nanoscope IIIA, Digital Instruments, Santa Barbara, CA). The calcium content was measured at the surface of each implant in 6 different areas. The results are expressed by the mean value of the 6 measurements randomly taken.

4.3.6 Statistical Analysis

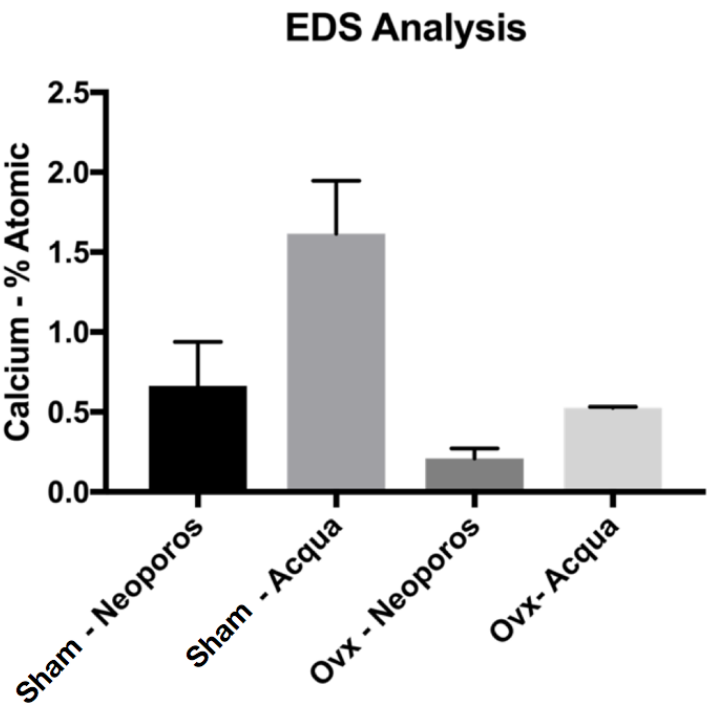
Real-time PCR data were analyzed using the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method and results reported as fold change (YUAN et al, 2006; WESCOTT et al, 2007). T-test was performed for comparison gene expression levels compared to GAPDH at day 3 and 7 days. The results of calcium content were subjected to analysis of variance (ANOVA). For all tests, results were considered significant if $p \leq 0.05$. The control group is characterized by Sham Neoporos 3 days implants in healthy conditions.

4.4 RESULTS

4.4.1 Surface Analysis by EDS

The amount of calcium deposited on the surface due to the mineralization process was higher for hydrophilic surface compared to the hydrophobic surface in the same group in both time points. Calcium content was also significantly different between the OVX and control group (Figura 7).

Figure 7 - The chart reveals higher amount of calcium content for the hydrophilic surface (Acqua) compared to the hydrophobic surface (Neoporos)



Fonte: Rafael Amorim Cavalcanti de Siqueira (2018)

4.4.2 Osteogenic Differentiation and Gene Expression

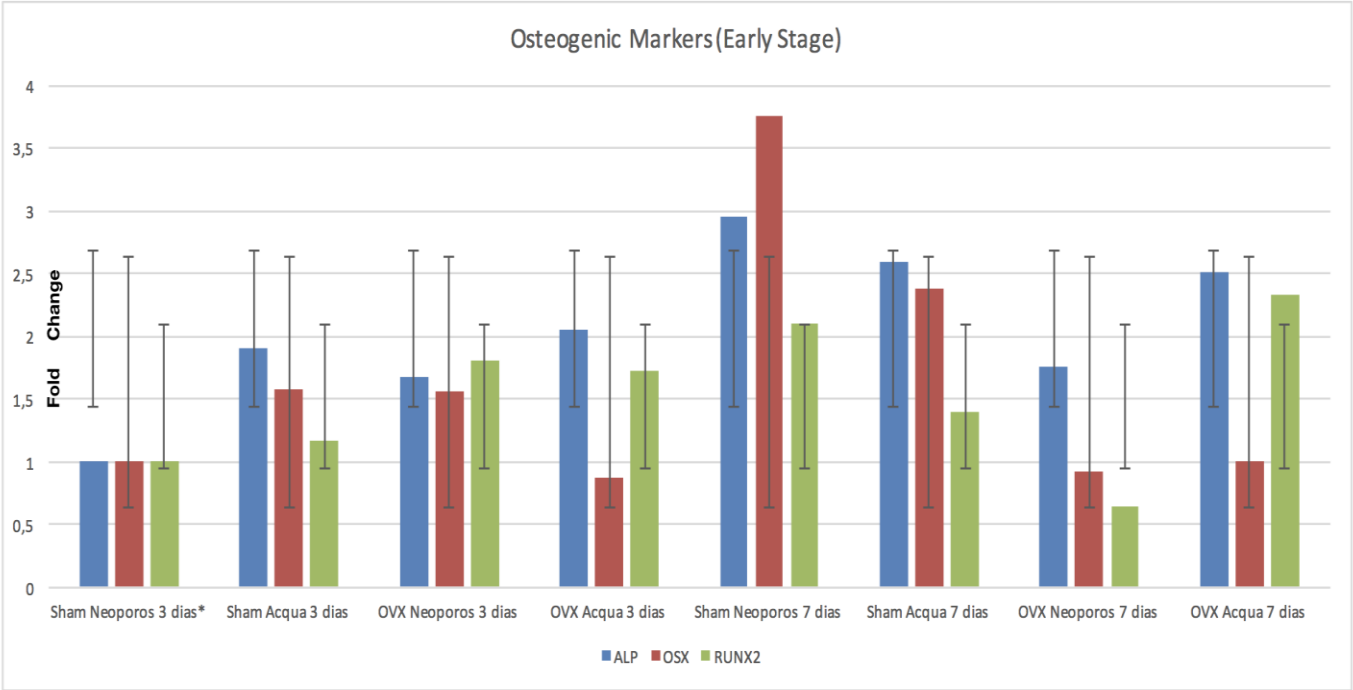
For the early stages of osteogenic expression there was a 2- and 2.5-fold increase for ALP gene at 3 and 7 days, respectively, in the OVX Acqua group compared to control (Sham Neoporos 3 days = 1). A great increase of OSX expression was observed at 7 days for both Sham Neoporos and Sham Acqua, 3.6-fold and 2.4-fold, respectively. There was no difference between OVX Neoporos and OVX Acqua compared to the control group, with 7 days for OSX expression. At 7 days there was a 2.4-fold increase for Runx2 in the OVX Acqua group compared to the control group, and the difference was slightly higher when compared to the OVX Neoporos group with 7 days (Figure 8).

4.4.2 Osteogenic Differentiation and Gene Expression

For the early stages of osteogenic expression there was a 2- and 2.5-fold increase for ALP gene at 3 and 7 days, respectively, in the OVX Acqua group compared to control (Sham Neoporos 3 days = 1). A great increase of OSX

expression was observed at 7 days for both Sham Neoporos and Sham Acqua, 3.6-fold and 2.4-fold, respectively. There was no difference between OVX Neoporos and OVX Acqua compared to the control group, with 7 days for OSX expression. At 7 days there was a 2.4-fold increase for Runx2 in the OVX Acqua group compared to the control group, and the difference was slightly higher when compared to the OVX Neoporos group with 7 days (Figure 8).

Figure 8 - Early stages of osteogenic gene expression levels



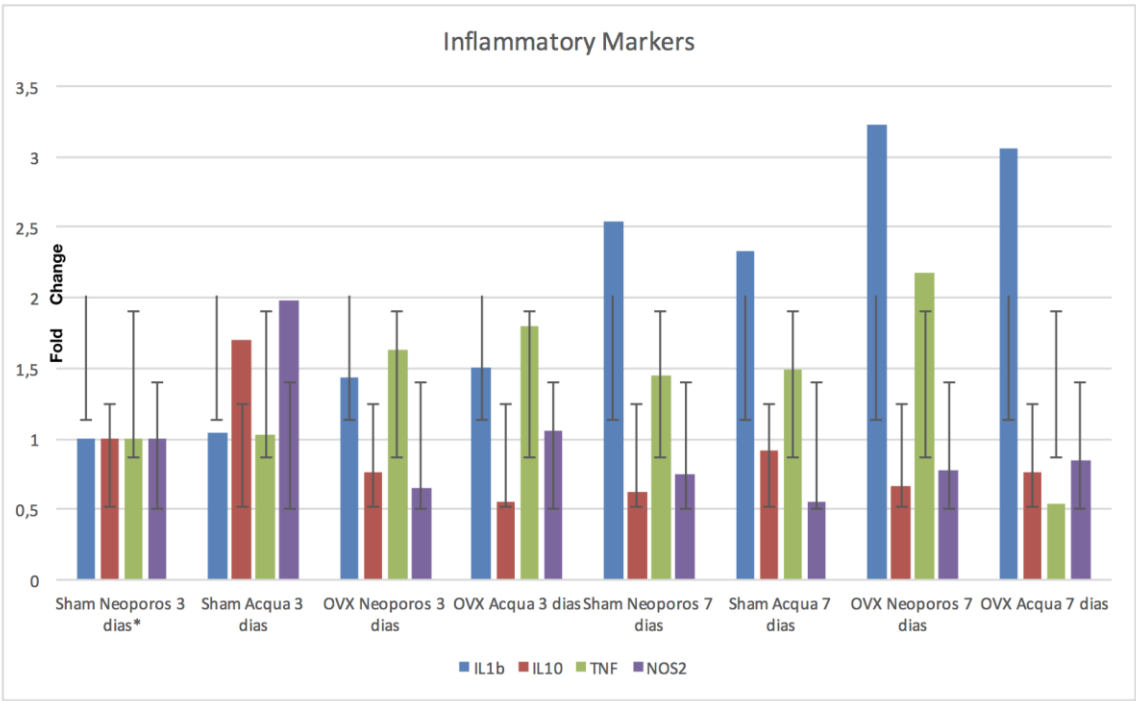
Fonte: Rafael Amorim Cavalcanti de Siqueira (2018)

The analysis of the late stages osteogenic markers showed a 2-fold increase for Sost at 3 days for the Sham Acqua group compared to the control group, while in all other time points and groups Sost expression was constant and slightly smaller than the control group. OCN presented higher levels of expression at 7 days for all groups compared to the control group. Comparing the osteoporotic like conditions groups, there was a 1.2- and 1.6-fold increase for the OVX Neoporos and OVX Acqua, respectively. There was a increase of 2.8-fold for BSP levels at 7 days for the Sham groups and a 1.5- and 2.4-fold Acqua.

When evaluating the inflammatory markers, higher values of IL1b were expressed for the OVX groups compared to the Sham groups at the same time

points. IL10 had a 1.7-fold increase for the Sham Acqua at 3 days while all other groups and time points showed reduced IL10 expression compared to the control group. TNF expression had a 0.5-fold reduction for the OVX Acqua at 7 days and NOS2 was constant showing slightly smaller values compared to the control group, despite the 2-fold increase at 3 days for the Sham Acqua (Fig 9).

Figure 9 - Inflammatory markers levels of expression



Fonte: Rafael Amorim Cavalcanti de Siqueira (2018)

4.5 DISCUSSION

In the present study, two different implant titanium surfaces were used in an approach to enhance bone-implant integration for osteoporotic and control groups. Interestingly, by EDS and quantitative real time PCR, a significant increase in Calcium and expression of genes related to osteogenesis was observed in association with the use of a hydrophilic surface compared to the hydrophobic surface, in both osteoporotic and healthy conditions. Clinically bone-implant osseointegration is achieved by direct bone formation and bonding at the implant

surface, which is clinically relevant for high success rates of dental implants (PUELO, 1999).

An increase in the differentiation of mesenchymal stem cells and their production of osteogenic and angiogenic microenvironment has been shown to occur with increased roughness and wettability of a Ti surface (WENNERBERG; ALBREKTSSON, 2009). Histological studies have also demonstrated optimization of the osseointegration process with the increase in the wettability of implants with a titanium surface in comparison to implants submitted to sandblasting and acid etching (LANG et al, 2011 ; SARORETTO et al, 2015). In the present study, experimental osteoporosis was induced in adult female mice by bilateral OVX and the administration of a calcium-deficient diet. Successful induction of osteoporosis in rodents have been reported in previous studies where a similar experimental model was used for the evaluation of bone healing in osteoporotic conditions (MARDAS et al, 2017). In this study, it has been proved that the amount of Calcium is greater around the hydrophilic surface and it is known from previous studies that Ca^{2+} and $(\text{PO}_4)^{3-}$ ions stimulate cellular and intracellular signaling and favor osteoblastic cell activity in the process of bone formation (CHAI et al, 2012; BARRADAS et al, 2012). Further, Ca^{2+} ions might increase osteogenic cell chemotaxis and migration toward the coated surface via the activation of calcium signaling . Ca^{2+} and $(\text{PO}_4)^{3-}$ ions also play an essential role in bone mineralization, and can facilitate the precipitation of bone-like apatite on the implant surface (COCHRAN et al, 1998; KOKUBO; TAKADAMA, 2006).

Several preclinical studies reported lower osseointegration rates in ovariectomized animals when different types of root form implants were inserted in extraoral locations (FINI et al, 2007; TSOLAKI; MADIANOS; VROTSOS, 2009). In addition, clinical reports suggested that implant osseointegration may be delayed and biomaterial failures may be increased in osteoporotic patients (FINI et al, 2007; ERDOGAN et al, 2007). Real-time PCR analysis at 3 and 7 days revealed different effects of the experimental surfaces on gene expression levels involved in periimplant osteogenesis. The hydrophilic surface often presented superior levels of osteogenic markers and these present findings might play an important role in the osseointegration process due to the fact that biological response requires early recruitment, attachment, and proliferation of bone cells to the implant surface, which can be improved by surface modifications (CHAI et al, 2012). The over expression of the osteo-related genes could be attributed to the hydrophilic surface used in this

study. ALP is described as a marker of primary osteogenic activity and calcification regulator (PENG; YU; WEI, 2011) and their presence proves the osteoblasts differentiation (GARDIN et al, 2014). Runx2 and OSX are transcription factors essential for osteoblast differentiation and their increase are an indicative of osteoinductive and osteoblast differentiation (MENDONCA et al, 2011). Consistently, in our gene expression studies, hydrophilic treatment surface showed increase levels of gene expression related to bone formation.

Activation of the immune system controls the initial response to the implanted material and affects its long-term survival and integration. Continued immune system activation can lead to chronic inflammation that can result in the breakdown of healthy tissue surrounding the implant (MAVROGENIS et al, 2009). However, a lack of inflammatory response will leave the debris from implantation to remain and affect the integration of the material and generation of new tissue (BOSSHARDT et al, 2011). The ability of a material surface to control the reaction of these cells will influence the host's initial response to the device, and ultimately decide the integration of the material (HOTCHKISS et al, 2016).

Greater levels of pro-inflammatory (IL1b and TNF α) factors were present in comparison to anti-inflammatory factors. TNF α was higher in the OVX group after 3 days for the hydrophilic surface and reduced after 7 days. Before osteoblasts can arrive and begin forming bone, the inflammatory response must be resolved, and the lower levels of TNF α after 7 days could indicate that the initial inflammatory response is about to resolve and more anti-inflammatory responses are activated at this time, which may corroborate with the findings of the present study, since levels of anti-inflammatory cytokines (IL10) remained constant or slightly increased after 7 days.

Successful implant integration relies on a balance of classically activated (M1) macrophages to clear the wound site coupled with anti-inflammatory (M2) activated macrophages to promote wound healing and regeneration. A consistently high M1 response will recruit additional immune cells to the site, and this chronic inflammation can lead to fibrous encapsulation instead of successful tissue integration (HOTCHKISS et al, 2016). The control ratio of pro-inflammatory and anti-inflammatory response revealed in this study at the host-biomaterial interface will allow damaged tissue to be removed without a prolonged immune response that can lead to the creation of foreign body giant cells and inhibition of healing and integration.

4.6 CONCLUSION

Based in our results, due to the increased expression of genes related to osteogenic differentiation and significant amount of calcium content, the choice of the hydrophilic surface in situations of osteoporosis could be considered to improve osseointegration process.

5 CONCLUSÃO GERAL

Os mecanismos biológicos referentes à deposição óssea sobre a superfície dos implantes dentários no fenômeno da osseointegração demonstraram ser influenciados pelas características dos implantes dentários, incluindo a composição química e topográfica de sua superfície. A otimização do processo de osseointegração pode ser esperado em pacientes acometidos por diabetes melitus tipo 2 e osteoporose, através da utilização de implantes com tratamentos de superfície que apresentem alta rugosidade e hidrofiliabilidade.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, A.; COHEN, A.; SHANE, E. Premenopausal bone health: osteoporosis in premenopausal women. **Clinical Obstetrics Gynecology**, v. 56, p. 722-729, 2013.
- ADELL, R. et al. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. **International Journal of Oral Surgery**, v.10, p. 387-416, 1981.
- AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE DOS ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA (NIH). Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, March 7–29, 2000: Highlights of the conference. **South Medical Journal**. v. 94, p. 569-573, 2001.
- AL AMRI, M. D. et al. Comparison of clinical and radiographic status around immediately loaded versus conventional loaded implants placed in patients with type 2 diabetes: 12- and 24-month follow-up results. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 44, p. 220–228, 2017.
- ALGHAMDI, H.S. ET AL. Osteogenicity of titanium implants coated with calcium phosphate or collagen type-I in osteoporotic rats. **Biomaterials**, v.34, p. 3747-3757, 2013.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. **Clinical Diabetes**, v. 33, p. 97-111, 2015a.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes–2015: summary of revisions. **Diabetes Care**, v. 38 (Suppl.): S4, 2015b.
- BACHMANN, K. N. et al. Vertebral strength and estimated fracture risk across the BMI spectrum in women. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 31, p. 281-288, 2016.
- BENISCH, P. et al. The transcriptional profile of mesenchymal stem cell populations in primary osteoporosis is distinct and shows overexpression of osteogenic inhibitors. **PLoS ONE**, v. 7, p. e45142, 2012.
- BORNSTEIN, M. M. et al. Early loading of titanium implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface. 3-year results of a prospective study in partially edentulous patients. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v.18, p. 659-666, 2003.
- BOSSHARDT, D. D. et al. The role of bone debris in early healing adjacent to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in man. **Clinical Oral Implants Research**, v. 22, p.357-364, 2011.
- BRANEMARK, R. et al. Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation: a review. **Journal of Rehabilitation Research & Development**, v. 38, p.175-181, 2001.
- BUSER, D. et al. Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. **Clinical Oral Implants Research**, v. 8, n. 3, p. 161-172, 1997.

BUSER, D. et al. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. **Journal of Dental Research**, v.83, p.529-533, 2004.

CHARATCHAROENWITTHAYA, N. et al. Effect of blockade of TNF-alpha and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women. **Journal of Bone Mineral Research**, v. 22, p. 724-729, 2007.

COCHRAN, D. L. et al. The use of reduced healing times on ITI implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: early results from clinical trials on ITI SLA implants. **Clinical Oral Implants Research**, v.13, p. 144-153, 2002.

CORINA, M.; VULPOI, C.; BRANISTEANU, D. Relationship between bone mineral density, weight, and estrogen levels in pre and postmenopausal women. **Revista Medico-Chirurgicala a Societati De Medici Si Naturalisti Din Iasi**, v.116, p. 946-950, 2012.

DEAS, D. E. et al. Implant failure with spontaneous rapid exfoliation: case reports. **Implant Dentistry**, v.11, n. 3, p.235-242, 2002.

DELAMAIRE, M. et al. Impaired leukocyte functions in diabetic patients. **Diabetic Medicine**, v. 14, p. 29-34, 1997.

DIZ, P.; SCULLY, C.; SANZ, M. Dental implants in the medically compromised patient. **Journal of Dentistry**, v. 41, p. 195-206, 2013.

DONOS, N.; DEREKA, X.; MARDAS, N. Experimental models for guided bone regeneration in healthy and medically compromised conditions. **Periodontology 2000**, v. 68, p. 99-121, 2015.

DOWELL, S.; OATES, T. W.; ROBINSON, M. Implant success in people with type 2 diabetes mellitus with varying glycemic control: a pilot study. **Journal of the American Dental Association**, v.138, p. 355-361, 2007.

ELLINGSEN, J. E, et al. Improved retention and bone-to-implant contact with fluoride-modified titanium implants. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 19, p. 659-666, 2004.

ERDOGAN, O. et al. A review of the association between osteoporosis and alveolar ridge augmentation. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontics**, v.6, p.1-13, 2007.

ESKOW, C. C.; OATES, T. W. Dental Implant Survival and Complication Rate over 2 Years for Individuals with Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus. **Clinical Implant Dentistry and Related Research**, p. 1-9, 2016.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES (IDF). Diabetes atlas. 5. ed. 2012. Disponível em: <http://www.idf.org/sites/default/files/5E_IDFAtlasPoster_2012_EN.pdf>. Acesso em: 16 maio 2014.

FERGUSON, S. J. et al. Biomechanical evaluation of the interfacial strength of a

chemically modified sandblasted and acid-etched titanium surface. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 78, p.291-297, 2006.

FINI, M. et al. Biological assessment of the bone-screw interface after insertion of uncoated and hydroxyapatite-coated pedicular screws in the osteopenic sheep. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 66, p. 176-183, 2004.

FIORELLINI, J. P; NEVINS, M. L. Dental implant considerations in the diabetic patient. **Periodontology**, v. 23, p. 73-77, 2000.

GAETTI-JARDIM, E. C. et al. Dental implants in patients with osteoporosis: a clinical reality? **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 22, n. 3, p. 1111-1113, 2011.

GALLACHER, S. J. et al. Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. **Diabetic Medicine**, v.12, p. 916-920, 1995.

GAO, Y et al. The effect of surface immobilized bisphosphonates on the fixation of hydroxyapatite-coated titanium implants in ovariectomized rats. **Biomaterials**, v. 30, p.1790-1796, 2009.

GARDIN, C. et al. Adult stem cells properties in terms of commitment, aging and biological safety of grit-blasted and acid-etched ti dental implants surfaces. **International Journal of Molecular and Cellular Medicine**, v. 3, p. 225-236, 2014.

GHANEM, A. et al. Role of Osteogenic Coatings on Implant Surfaces in Promoting Bone-To-Implant Contact in Experimental Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Implant Dentistry**, v. 26, p. 770-777, 2017.

GIRO, G. et al. Impact of osteoporosis in dental implants: A systematic review. **World Journal of Orthopedics**, v. 18, n. 6, p. 311-315, 2015.

HERNANDEZ, C.J. et al. Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and non-enzymatic glycation-mediated collagen cross-links. **Bone**, v. 37, p. 825-832, 2005.

HOLAHAN, C. M. et al. Effect of Osteoporotic Status on the Survival of Titanium Dental Implants. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 23, p. 905-910, 2008.

HOTCHKISS, K. M. et al. Titanium Surface Characteristics, Including Topography and Wettability, Alter Macrophage Activation. **Acta Biomaterials**, v.31, p. 425-434, 2016.

JIANG, P. et al. Effect of Octacalcium-Phosphate-Modified Micro/Nanostructured Titania Surfaces on Osteoblast Response. **ACS Applied Material Interfaces**, v. 7, p. 14384-14396, 2015.

JILKA, R. L. Cytokines, bone remodeling, and estrogen deficiency: a 1998 update. **Bone**, v. 23, p. 75-81, 1998.

COSTA JÚNIOR, R. F. Associação entre polimorfismos genéticos na MMP-3 e MMP-

8 e perda precoce de implantes dentários osseointegrados. 2011. 67 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

KASSEM, M.; MARIE, P. J. Senescence-associated intrinsic mechanisms of osteoblast dysfunctions. **Aging Cell**, v. 10, p. 191-197, 2011.

KHANDELWAL, N. et al. Conventional SLA and chemically modified SLA implants in patients with poorly controlled type 2 Diabetes mellitus: a randomized controlled Trial. **Clinical Oral Implants Research**, v. 24, p.13-19, 2013.

KIM, S. Y. et al. Effects on bone formation in ovariectomized rats after implantation of tooth ash and plaster of Paris mixture. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery**, v. 62, p. 852-857, 2004.

KOKUBO, T.; TAKADAMA, H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? **Biomaterials**, v. 27, p. 2907 e 2915, 2006.

KUBO T. et al. Osteoporosis influences the late period of fracture healing in a rat model prepared by ovariectomy and low calcium diet. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 68, p. 197-202, 1999.

LAI, H. C. et al. Bone apposition around two different sandblasted, large-grit and acid-etched implant surfaces at sites with coronal circumferential defects: an experimental study in dogs. **Clinical Oral Implants Research**, v. 20, p. 247-253, 2009.

LANG, N. P. et al. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. **Clinical Oral Implants Research**, v. 22, p. 349-356, 2011.
LE GUÉHENNEC, L. et al. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. **Dental Materials**, v.23, p. 844-854, 2007.

LUIZE, D. S. et al. Influence of ovariectomy on healing of autogenous bone block grafts in the mandible: a histomorphometric study in an aged rat model. **International Journal of Oral Maxillofacial Implants**, v. 23, p. 207-214, 2008.

MARDAS. N. et al. Guided bone regeneration in osteoporotic conditions following treatment with zoledronic acid. **Clinical Oral Implants Research**, v. 28, p. 362-371, 2017.

_____. The effect of SLActive surface in guided bone formation in osteoporotic-like conditions. **Clinical Oral Implants Research**, v.22, p. 406-415, 2011.

MAVROGENIS, A. F. et al. Biology of implant osseointegration. **Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions**, v.9, p. 61-71, 2009.

MCMAHON, M. M.; BRISTRAN, B. R. Host defenses and susceptibility in patients with diabetes mellitus. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 9, p. 1-10, 1995.

MENDONCA, D. B. et al. Titanium surface topography affects collagen biosynthesis of adherent cells. **Bone**, v. 49, p. 463-472, 2011.

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, p. 205-215, 2009.

NAMKUNG-MATTHAI, H. et al. Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporotic model. **Bone**, v. 28, p. 80-86, 2001.

NAUJOKAT, H.; KUNZENDORF, B.; WILTFANG, J. Dental implants and diabetes mellitus: a systematic review. **International Journal of Implant Dentistry**, p. 2-5, 2016.

NOBRE, M. A. et al. Dental implants in diabetic patients: retrospective cohort study reporting on implant survival and risk indicators for excessive marginal bone loss at 5 years. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 43, p. 863-870, 2016.

OATES, T. W. et al. A Critical Review of Diabetes, Glycemic Control and Dental Implant Therapy. **Clinical Oral Implants Research**, v. 24, p. 117-127, 2013.

_____. Glycemic control and implant stabilization in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Dental Research**, v. 88, p. 367-371, 2009.

OATES, T.W. Jr. et al. The effects of elevated hemoglobin A(1c) in patients with type 2 diabetes mellitus on dental implants: survival and stability at one year. **The Journal of the American Dental Association**, v. 145, p. 1218-122, 2014.

OIKARINEN, K.; RAUSTIA, A. M.; HARTIKAINEN, M. General and local contraindications for endosseal implants- an epidemiological panoramic radiograph study in 65-year-old subjects. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 23, p. 114-118, 1995.

OKAZAKI, R. et al. Short-term treatment with troglitazone decreases bone turnover in patients with type 2 diabetes mellitus. **Endocrine Journal**, v. 46, p. 795-801, 1999.

OLIVER, R.A. et al. Poor histological healing of a femoral fracture following 12 months of oestrogen deficiency in rats. **Osteoporosis International**, v. 24, p. 2581-2589, 2013.

OTTENBACHER, K. J. et al. Diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture in Mexican american older adults. **Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v.57, p. 648-653, 2002.

PALMQUIST, A. et al. Titanium oral implants: surface characteristics, interface biology and clinical outcome. **Journal of the Royal Society Interface**, p. 515-527, 2010. Suplemento 5.

PEARL, S. H.; KANAT, I. O. Diabetes and healing: a review of literature. **Journal of Foot Surgery**, v. 27, p. 268-270, 1998.

PENG, F.; YU, X.; WEI M. In vitro cell performance on hydroxyapatite particles/poly (L- lactic acid) nanofibrous scaffolds with an excellent particle along nanofiber orientation. **Acta Biomaterials**, v. 7, p. 2585-2592, 2011.

PEREIRA, F. A. Análise de aspectos clínicos e genéticos associados à perda de implantes dentais e osseointegráveis. 2007. 96p. Tese (Doutorado em Odontologia) - Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2007.

PINHO, R. C. M. et al. Levels of serum sclerostin, metabolic parameters, and periodontitis in postmenopausal women with diabetes. **Special Care in Dentistry**, v. 6, p.282-289, 2017.

PUELO, D.; NANJI A. Understanding and controlling the bone implant interface. **Biomaterials**, v. 20, 2311 e 2321, 1999.

QI, M. et al. Effect of zoledronate acid treatment on osseointegration and fixation of implants in autologous iliac bone grafts in ovariectomized rabbits. **Bone**, v. 50, p. 119-127, 2012.

RODRIGUEZ, J. P. et al. Involvement of adipogenic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) in osteoporosis. **Current Stem Cell Research & Therapy**, v. 3, p. 208-218, 2008.

SANFILIPPO, F.; BIANCHI, A. E. Osteoporosis: the effect on maxillary bone resorption and therapeutic possibilities by means of implant prostheses: a literature review and clinical considerations. **International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry**, v. 23, p. 447-57, 2003.

SARORETTO, S. C. et al. Early osseointegration driven by the surface chemistry and wettability of dental implants. **Journal of Applied Oral Science**, v. 23, n. 3, p. 279-287, 2015.

SCHWARTZ, A.V. et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 86, p. 32-38, 2001.

SCHLEGEL, K. A. et al. Osseointegration of SLActive implants in diabetic pigs. **Clinical Oral Implants Research**, v. 24, p. 128-134, 2013.

SCHLIEPHAKE, H. et al. Functionalization of dental implant surfaces using adhesion molecules. *Journal of Biomedical Materials Research Part B*, **Applied Biomaterials**, v. 73, p. 88-96, 2005.

SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D. CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **PLoS Med**, v. 24, n. 7, 1000251, 2010.

SCHWARZ, F. et al. Histological and immunohistochemical analysis of initial and early osseous integration at chemically modified and conventional SLA titanium implants: preliminary results of a pilot study in dogs. **Clinical Oral Implants Research**, v. 18, p. 481-488, 2007.

SENNERBY, L.; MEREDITH, N. Implant stability measurements using resonance frequency analysis: biological and biomechanical aspects and clinical implications. **Periodontology 2000**, v. 47, p. 51-66, 2008.

SHIMIZU, M. et al. Bone wound healing after maxillary molar extraction in ovariectomized aged rats: quantitative backscattered electron image analysis. **Anatomical Records**, v. 259, p. 76-85, 2000.

SHURTZ-SWIRSKI, R. et al. Involvement of peripheral polymorphonuclear leukocytes in oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic patients. **Diabetes Care**, v. 24, p. 104-110, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes 2009. Disponível em <http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf>. Acesso em: 19 ago. 2014.

TAWIL, G. et al. Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient: surgical protocol and long-term clinical results. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 23, p. 744-752, 2008.

TEOFILO, J.M.; BRENTGANI, L.G.; LAMANO-CARVALHO, T. L. Bone healing in osteoporotic female rats following intra-alveolar grafting of bioactive glass. **Archives of Oral Biology**, v. 49, p. 755-762, 2004.

TORRICELLI, P. et al. Human osteoblast cultures from osteoporotic and healthy bone: biochemical markers and cytokine expression in basal conditions and in response to 1,25 (OH) 2D3. **Artificial Cells Blood Substitutes Immobility Biotechnology**, v. 30, p. 219-227, 2002.

TSOLAKI, I. N.; MADIANOS, P. N.; VROTSOS, J. A. Outcomes of dental implants in osteoporotic patients. A literature review. **Journal of Prosthodontics**, v.18, p. 309-323, 2009.

TURKYILMAZ, I. One-year clinical outcome of dental implants placed in patients with type 2 diabetes mellitus: a case series. **Implant Dentistry**, v. 19, n. 4, p. 323-329, 2010.

VIDIGAL JR, G. M. et al. Osseointegration of titanium alloy and HA-coated implants in healthy and ovariectomized animals: a histomorphometric study. **Clinical Oral Implants Research**, v. 20, p. 1272-277, 2009.

WENNERBERG, A.; ALBREKTSSON, T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. **Clinical Oral Implants Research**, v. 20, n. 4, p.172-84, 2009.

WESCOTT, D. C. et al. Osteogenic gene expression by human periodontal ligament cells under cyclic tension. **Journal of Dental Research**, v. 86, p. 1212-1216, 2007.

YANG G. et al. Bone Responses to Simvastatin-Loaded Porous Implant Surfaces in an Ovariectomized Model. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 27, p. 369-374, 2012.

YUAN, J.S. et al. Statistical analysis of real-time PCR data. **BMC Bioinformatics**, v. 7, p. 85, 2006.

ZARB, G. A.; ALBREKTSSON, T. Consensus report: towards optimized treatment outcomes for dental implants. Consensus report: towards optimized treatment outcomes for dental implants. **Prosthetic Dentistry**, v. 80, n. 6, p. 641, 1998.

ZELLIN, G.; HAKANSON, R.; LINDE, A. Gastrectomy has no effect on bone regeneration in rats despite a decrease in bone mass. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 37, p. 1149-1155, 2002.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(para maiores de 18 anos ou emancipados - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa ESTABILIDADE DE IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 – ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) Rafael Amorim Cavalcanti de Siqueira, Av. Professor Moraes Rego, 1235, CEP: 50670-901 (Secretaria de Pós-Graduação em Odontologia da UFPE), Telefone: 2126-8817, email: rf_amorim@hotmail.com (inclusive ligações a cobrar) e está sob a orientação de: Renata Cimões Jovino Silveira (Professora de Clínica Integrada UFPE). Telefone para contato: 2126-8817, email: renata.cimoes@globo.com.

Este Termo de Consentimento pode conter informações que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

OBJETIVO: Avaliar a estabilidade e taxa de sucesso de implantes dentários, com diferentes tratamentos de superfície, instalados em região posterior de mandíbula de pacientes com diferentes graus de controle glicêmico através da avaliação clínica e da análise da frequência de ressonância.

METODOLOGIA: Serão avaliados através de um exame clínico a profundidade de sondagem, perda de inserção clínica, índice gengival (IG), índice de placa (IP) e mobilidade (presente ou ausente). Também serão realizadas radiografias periapicais para avaliação do nível ósseo em relação aos implantes assim como a verificação da estabilidade do implante através da análise de frequência de ressonância.

BENEFÍCIOS: Os participantes receberão orientações de higiene oral e tratamento prévio para adequação do meio bucal para garantir um controle adequado de placa. A reabilitação das área edêntulas promoverá uma melhoria da qualidade da saúde oral e geral, uma vez que o paciente será capaz de triturar melhor os alimentos e isto contribuirá também para o controle glicêmico.

RISCOS: A área operada poderá apresentar inchaço e/ou dor caso não haja repouso, caso as medicações indicadas não sejam respeitadas, e os demais cuidados recomendados não sejam cumpridos. Pode também ocorrer rompimento dos pontos, o que poderá trazer complicações se os cuidados recomendados em relação à alimentação não forem cumpridos. Pode ocorrer algum desconforto gástrico, devido ao uso do medicamento (antibiótico), o que pode ser controlado com protetores gástricos. Por outro lado, tudo isso que foi relatado refere-se ao procedimento, não havendo nenhum risco a mais para sua saúde associado à pesquisa. Por fim, caso haja perda da estabilidade de algum dos implantes instalados, um novo implante será instalado sem nenhum custo envolvido, e que eventuais reparos necessários na prótese provisória serão realizados sem custo.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (gravações,

entrevistas, fotos, filmagens, etc), ficarão armazenados em (pastas de arquivo, computador pessoal), sob a responsabilidade do Orientador, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidos pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo ESTABILIDADE E SUCESSO DE IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 – ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____	Nome: _____
Assinatura: _____	Assinatura: _____

APÊNDICE B - FICHA CLÍNICA

NOME: _____
 SEXO: () Masculino () Feminino Data Nascimento: _____
 IDADE: _____ PROFISSÃO: _____
 ESTADO CIVIL: _____
 FONE: _____ CEL: _____
 RENDA (salários): _____
 HÁBITO DE FUMAR:
 () Nunca fumou
 () Ex-fumante: _____ (anos que parou)
 () Fumante: _____ (quantos por dia)

ESCOLARIDADE:
 () Não sabe ler ou escrever
 () 1º grau incompleto
 () 1º grau completo
 () 2º grau incompleto
 () 2º grau completo
 () Universidade incompleta
 () Universidade completa
 () Pós-graduação
 () Não sei

DIABÉTICO HÁ QUANTO TEMPO: _____

MEDICAMENTOS QUE UTILIZA: _____

GLICEMIA EM JEJUM: inicial _____ 6 meses _____
 HbA1c: inicial _____ 6 meses _____

Observações:

Exame Inicial:	Profissional Responsável:
Inst. dos Implantes:	Profissional Responsável:
Inst. Da Prótese:	Profissional Responsável:

Avaliação inicial

Tempo de edentulismo na mandíbula:

Hábitos parafuncionais:

Procedimento Cirúrgico

Mandíbula	1	2
Qualidade Óssea (1-4)		
Quantidade Óssea (A-E)		
Tipo do Implante		
Comprimento do Implante		
Diâmetro do Implante		
Diâmetro da Última broca		
Leitura Catraca (N.cm)		
Percepção do cirurgião		
Remoção do Implante (data)		

Pesquisador:

Altura e Espessura de tecido mole

	1	2
Distancia da crista a linha mucogengival		
Espessura do tecido		

Pesquisador:

	1	2
Altura do cicatrizador		

Dados do Osstell (Nível do implante)

	1 Vest. Prox. Media			2 Vest. Prox. Media		
T0						
T1						
T2						
T3						
T4						
T5						
T6						

T0= cirurgia / T1= 14 dias / T2= 30 dias / T3= 45 dias / T4= 60 dias / T5= 90 dias / T6= 120 dias

Outras considerações:

[illegible]

Pesquisador:

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE ATIVIDADES

CO-ORIENTAÇÃO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO

LADAH LINHARES

ROBERTA CAVALCANTI

CO-ORIENTAÇÃO PIBIC GRADUAÇÃO

LAVÍNIA POTTER

CO-ORIENTAÇÃO TRABALHOS APRESENTADOS POR ALUNOS DE GRADUAÇÃO EM CONGRESSOS

POTTER, L.; **SIQUEIRA, R. A.**; VAJGEL, B. C. F.; Vajgel, A. ; CIMOES, R. ; MELO, R.S.A. . Retalho Deslocado Coronalmente Associado ao Enxerto de Tecido Conjuntivo para Recobrimento Radicular, Congresso Pernambucano de Odontologia, 2016.

TRABALHOS APRESENTAÇÃO ORAL

- **RAFAEL AMORIM CAVALCANTI DE SIQUEIRA**; TORTAMANO NETO, P.; RIBEIRO, R. A. ; DONOS, N. ; CIMOES, R. . Insucesso de implantes dentários de acordo com o critério adotado. ITI Brazil Congress, 2015.
- AGRA, C.; **SIQUEIRA, R. A.**; FONTAO, F. G. K. ; SARTORI, I. A. M. ; CIMOES, R. . Avaliação da estabilidade de implantes com dois tipos de tratamento de superfície. SNNPqO, 2016.

COLABORADOR PROJETO DE EXTENSÃO

- CURSO DE EXTENSÃO EM PERIODONTIA PARA OS CIRURGIÕES-DENTISTAS DOS CENTROS DE ESPECIALIDADES ODONTOLÓGICAS (CEO) DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2015.
- ATENÇÃO ODONTOLÓGICA AO PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2.

ARTIGOS PUBLICADOS

- RENATA S COELHO, ESTELA S GUSMÃO, RAFAEL AMORIM CAVALCANTI **DE SIQUEIRA**, NIKOS DONOS, BRUNA CARVALHO FARIAS VAJGEL, RENATA CIMÕES. Are there differences between partial or total examination of the mouth? *International Archives of Medicine* 2017;(10)1-8.
- **SIQUEIRA, R. A.**; CIMOES, R.; LINHARES, L.P.M.B.; CAVALCANTI, R.A.; RIBEIRO, R. A. Taxa de falha em implantes dentários de estágio único com conexão cone-morse em função do tempo de carregamento: avaliação retrospectiva de 245 implantes. *ImplantNewsPerio International Journal*., v.1, p.522 - 529, 2016.
- CIMÕES, R.; VAJGEL, B. C. F.; VAJGEL, A.; **SIQUEIRA, R. A.** Diabetes Mellitus e Implantes Dentários. *Dental Press Implantology*., v.9, p.29 - 35, 2015.
- CIMÕES, R.; **SIQUEIRA, R. A.**; CROVELLA, S.; DE SOUZA, P. R. E.; DONOS, N. A Fast Method for DEFB1-44C/G SNP Genotyping in Brazilian Patients with Periodontitis. *Acta Stomatologica Croatica (Online)*, v. 48, p. 208-215, 2014.

ARTIGOS SUBMETIDOS

- FELIPE BRAVO, GUSTAVO P. GARLET, BRUNA FARIAS, RAPHAELLA MENDONÇA LUNA, **RAFAEL AMORIM SIQUEIRA**, GUSTAVO MENDONÇA, RENATA CIMÕES. Chronic periodontitis and type ii diabetes: impact of periodontal treatment on the severity of both conditions based on markers inflammation and bone metabolism – randomized clinical trial. *Revista Clinical Oral Investigations*, 2017.
- CARLOS JUNIOR A, **SIQUEIRA RAC**, VAJGEL BCF, CIMÕES R. Avaliação clínica da profundidade à sondagem dos sulcos gengivais em adultos jovens periodontalmente saudáveis. *Revista Gaúcha de Odontologia*, 2017.

CAPÍTULOS DE LIVROS

- CIMÕES, R.; DONOS, N.; **de SIQUEIRA, R. A. C.**, ; VAJGEL, B. C. F. ; VAJGEL FERNANDES, A. Tratamento da Peri-implantite. In: ROMITO G.A. et al. Estratégias terapêuticas atuais no manejo da doença periodontal e peei-implantar. 01ed. Nova Odessa: Editora Napoleão, 2017, v. 01, p. 240-256.
- CIMÕES, R.; **de SIQUEIRA, R. A. C.**, ; VAJGEL, B. C. F. ; DONOS, N. . Recessões Gengivais: Etiologia e Diagnóstico. In: Emilio Barbosa e Silva, Daniela Corrêa Grisi. (Org.). Periodontia no Contexto Interdisciplinar: Integrando as melhores práticas. 01ed.Nova Odessa: Editora Napoleão, 2015, v. 01, p. 243-259.

PDSE – PROGRAMA DE DOUTORADO SANDUÍCHE NO EXTERIOR

PERÍODO 3/2018 A 9/2018 –PARTICIPAÇÃO NOS SEGUINTE PROJETO DE PESQUISA:

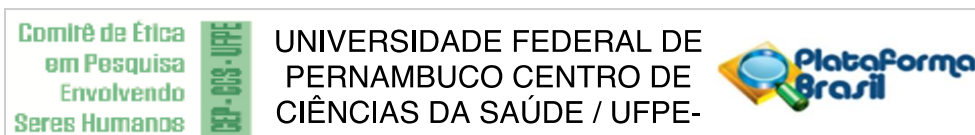
- miRNA Modulation of Osteoblast Differentiation on Nanoscale Titanium Surfaces
University of Michigan School of Dentistry
Ano: 2017
Função: Colaborador
- miRNA Modulation of Osteoblast Differentiation on Nanoscale Titanium Surfaces in Osteoporotic Mice
University of Michigan School of Dentistry
Ano: 2017
Função: Investigador Principal
- Accuracy of different techniques of digitalization for CAD/CAM systems
Ano: 2017
Função: Colaborador

PREMIAÇÃO

1º lugar no Michigan Periodontics Association Clinical Outstanding Case Competition

SAJJAD ASHNAGAR, GUSTAVO MENDONÇA, **RAFAEL A. SIQUEIRA**, JUAN RODRIGUEZ. Utilizing Digital Smile Design and a 3D-printed guide for Esthetic Crown Lengthening in an Esthetically-demanding Gummy Smile. Case Report. MPA, 2018.

ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ETICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTABILIDADE E SUCESSO DE IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 ; ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: RAFAEL AMORIM CAVALCANTI DE SIQUEIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 40798115.5.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.030.643

Data da Relatoria: 29/04/2015

Apresentação do Projeto:

O projeto propõe estudo clínico prospectivo para avaliar a estabilidade secundária de implantes dentários, com diferentes tratamentos de superfície (SLA®, SLActive® e Roxolid®, Straumann Implant System, Basel Switzerland), instalados em região posterior de mandíbula de pacientes com diferentes graus de controle glicêmico. Farão parte da amostra deste estudo 80 indivíduos, divididos em 4 grupos, de acordo com o grau de controle glicêmico (Grupo controle – indivíduos com HbA1c < 6%; Grupo de diabéticos controlados – HbA1c 6% e < 7%; Grupo de diabéticos moderadamente controlados – HbA1c 7% e < 8,5%; Grupo de diabéticos não controlados – HbA1c 8,5%) cada grupo incluindo 20 indivíduos. Cada indivíduo receberá 2 implantes, sendo um implante SLA® (grupo padrão), e o outro implante será um SLActive®, ou um Roxolid®, totalizando 160 implantes. Todos os pacientes serão submetidos a anamnese e exame físico extra e intrabucal, além dos exames de radiografia panorâmica e tomografia computadorizada por feixe cônico. Os mesmos parâmetros clínicos serão avaliados no início, 2, 4, 6, 12 e 24 meses após o tratamento. Em cada exame clínico serão avaliados possíveis complicações incluindo mobilidade, inflamação, dor ou supuração. Apresentam os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

**Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-**



Continuação do Parecer: 1.030.643

- Grupos de casos: diagnóstico de Diabetes Melitus tipo 2 há pelo menos 1 ano; pelo menos 2 dentes perdidos na região posterior da mandíbula; os locais para colocação dos implantes devem ter no mínimo 4 meses de cicatrização pós exodontia; aceitar participar do estudo; não ter passado por procedimento de enxertia óssea; indicação para colocação de implantes; idade igual ou superior a 21 anos; não apresentar complicações do diabetes (nefropatia, retinopatia, doenças macro ou microvasculares, neuropatia).

- Grupo controle: todos os critérios aplicados ao grupo de casos exceto apresentar HbA1c maior de 6%;

Critérios de exclusão

- presença de condição sistêmica que possa interferir no processo de osseointegração (condições imunológicas: lúpus, HIV+); fumantes; uso de anti-inflamatórios esteróides, deficiência ou disfunção dos leucócitos; hipertensão com pressão sistólica superior a 185mmHg e diastólica maior que 105mmHg com ou sem medicação; desordens sanguíneas (púrpura, hemofilia); desordens ósseas metabólicas; alcoolismo ou uso de drogas ilícitas; bisfosfonatos e irradiados nos últimos 5 anos.

Critérios de exclusão locais – infecções ou inflamações orais não tratadas (periodontite, líquen plano); cirurgia óssea nos últimos 6 meses antes da colocação dos implantes; locais de exodontia não cicatrizados; presença de defeitos ósseos que necessitam enxertos; altura óssea inferior a 8mm.

Os pacientes serão operados pelo mesmo clínico, e serão examinados por outro clínico, que não terá conhecimento sobre os tipos de implantes utilizados, e os pacientes também não saberão em qual posição os implantes de cada superfície ficarão localizados. Antes da realização das cirurgias todos os pacientes passarão por uma fase de preparo de boca, onde serão realizados os tratamentos odontológicos que forem necessários para garantir o melhor controle de placa que será executado pelo paciente para melhorar a condição dos tecidos periodontais e periimplantares.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo geral da pesquisa é avaliar a estabilidade de implantes dentários, com diferentes tratamentos de superfície, instalados em região posterior de mandíbula de pacientes com diferentes graus de controle glicêmico através da avaliação clínica e da análise da frequência de ressonância, por meio de um estudo tipo ensaio clínico randomizado duplo cego controlado.

Os objetivos específicos são:

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

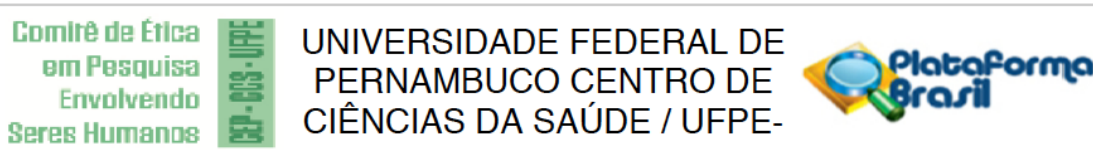
CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.030.643

- Verificar se há diferenças para os parâmetros de estabilidade entre os grupos de pacientes diabéticos com diferentes graus de controle glicêmico;
- Verificar a estabilidade secundária dos implantes através da análise de frequência de ressonância;
- Comparar a estabilidade secundária para os diferentes tipos de tratamento de superfície dos implantes em pacientes diabéticos e não diabéticos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e os benefícios relacionados ao procedimento foram descritos adequadamente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa agrega valores científicos e sociais, sendo bastante relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão adequadamente escritos e apresentados.

Recomendações:

sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, não apresenta inadequações que o impeçam de aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

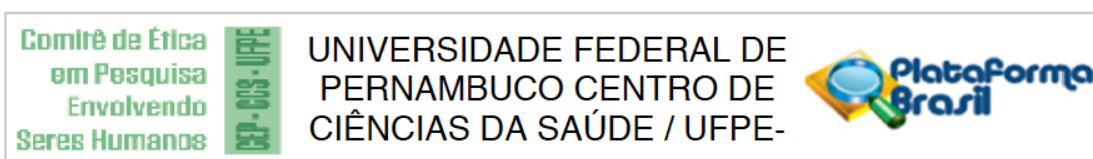
CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.030.643

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

RECIFE, 22 de Abril de 2015

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
 (Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

ANEXO B – NORMAS DA REVISTA CLINICAL ORAL IMPLANTS RESEARCH

Author Guidelines

Content of Author Guidelines: 1. General, 2. Ethical Guidelines, 3. Submission of Manuscripts, 4. Manuscript Types Accepted, 5. Manuscript Format and Structure, 6. After Acceptance.

Useful Websites: [Submission Site](#), [Articles published in *Clinical Oral Implants Research*](#), [Author Services](#), [Wiley's Ethical Guidelines](#), [Guidelines for Figures](#)

The journal to which you are submitting your manuscript employs a plagiarism detection system. By submitting your manuscript to this journal you accept that your manuscript may be screened for plagiarism against previously published works.



1. GENERAL

Clinical Oral Implants Research conveys scientific progress in the field of implant dentistry and its related areas to clinicians, teachers and researchers concerned with the application of this information for the benefit of patients in need of oral implants. The journal addresses itself to clinicians, general practitioners, periodontists, oral and maxillofacial surgeons and prosthodontists, as well as to teachers, academicians and scholars involved in the education of professionals and in the scientific promotion of the field of implant dentistry.

Clinical Oral Implants Research publishes:

Original research articles of high scientific merit in the field of material sciences, physiology of wound healing, biology of tissue integration of implants, diagnosis and treatment planning, prevention of pathologic processes jeopardizing the longevity of implants, clinical trials on implant systems, stomatognathic physiology related to oral implants, new developments in therapeutic concepts and prosthetic rehabilitation.

Review articles by experts on new developments in basic sciences related to implant dentistry and clinically applied concepts.

Case reports and case series only if they provide or document new fundamental knowledge.

Novel developments if they provide a technical novelty for any implant system.

Short communications of important research findings in a concise format and for rapid publication.

Treatment rational by experts with evidence-based treatment approach.

Please read the instructions below carefully for details on the submission of manuscripts, the journal's requirements and standards as well as information

concerning the procedure after a manuscript has been accepted for publication in *Clinical Oral Implants Research*. Authors are encouraged to visit [Wiley-Blackwell Author Services](#) for further information on the preparation and submission of articles and figures.

2. ETHICAL GUIDELINES

Clinical Oral Implants Research adheres to the below ethical guidelines for publication and research.

2.1. Authorship and Acknowledgements

The list of authors should accurately illustrate who contributed to the work and how. All those listed as authors should qualify for authorship according to the following criteria:

1. Have made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data;
2. Been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content;
3. Given final approval of the version to be published. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content; and
4. Agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Contributions from anyone who does not meet the criteria for authorship should be listed, with permission from the contributor, in an Acknowledgments section (for example, to recognize contributions from people who provided technical help, collation of data, writing assistance, acquisition of funding, or a department chairperson who provided general support). Prior to submitting the article all authors should agree on the order in which their names will be listed in the manuscript.

Additional Authorship Options. Joint first or senior authorship: In the case of joint first authorship, a footnote should be added to the author listing, e.g. 'X and Y should be considered joint first author' or 'X and Y should be considered joint senior author.'

Acknowledgements: Contributions from anyone who does not meet the criteria for authorship should be listed, with permission from the contributor, in an Acknowledgments section. Financial and material support should also be mentioned. Thanks to anonymous reviewers are not appropriate.

2.2. Ethical Approvals

Experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association [Declaration of Helsinki](#) (version, 2013) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above mentioned principles. A statement regarding the fact that the study has been independently reviewed and approved by an ethical board should also be included. Editor reserve the right to reject papers if there are doubts as to whether appropriate procedures have been used.

When experimental animals are used the methods section must clearly indicate that adequate measures were taken to minimize pain or discomfort. Experiments should

be carried out in accordance with the Guidelines laid down by the National Institute of Health (NIH) in the USA regarding the care and use of animals for experimental procedures or with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) and in accordance with local laws and regulations.

Clinical Oral Implants Research requires authors of pre-clinical animal studies submit with their manuscript the Animal Research: Reporting In Vivo Experiments (ARRIVE) guidelines checklist.

Clinical Oral Implants Research requires authors of human observations studies in epidemiology to review and submit a STROBE statement. Authors who have completed the ARRIVE guidelines or STROBE checklist should include as the last sentence in the Methods section a sentence stating compliance with the appropriate guidelines/checklist. Checklists should be included in the submission material under “Supplementary Files for Review”. Please indicate on the STROBE checklist the page number where the corresponding item can be located within the manuscript e.g Page 4.

Information on PRISMA - TRANSPARENT REPORTING of SYSTEMATIC REVIEWS and META-ANALYSES can be found on <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Default.aspx>

Additional guidance on compliance with various research guidelines can be found on the Guideline Information - Enhancing the Quality and Transparency of Health Research: www.equator-network.org.

The ARRIVE guidelines can be found here: www.nc3rs.org.uk/downloaddoc.asp?id=1206&page=1357&skin=0

The STROBE checklists can be found here: www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home

2.3 Clinical Trials Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A [CONSORT checklist](#) should also be included in the submission material under “Supplementary Files for Review”.

If your study is a randomized clinical trial, you will need to fill in all sections of the CONSORT Checklist. If your study is not a randomized trial, not all sections of the checklist might apply to your manuscript, in which case you simply fill in N/A.

All prospective clinical trials which have a commencement date after the 31st January 2017 must be registered with a public trials registry.

The CONSORT checklist can be downloaded from: mc.manuscriptcentral.com/societyimages/jdr/CONSORT+2010+checklist%5b1%5d.doc

2.4 Conflict of Interest and Source of Funding

Clinical Oral Implants Research requires that all authors (both the corresponding author and co-authors) disclose any potential sources of conflict of interest. Any interest or relationship, financial or otherwise that might be perceived as influencing an author's objectivity is considered a potential source of conflict of interest. These

must be disclosed when directly relevant or indirectly related to the work that the authors describe in their manuscript. Potential sources of conflict of interest include but are not limited to patent or stock ownership, membership of a company board of directors, membership of an advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company. If authors are unsure whether a past or present affiliation or relationship should be disclosed in the manuscript, please contact the editorial office at CLROffice@wiley.com. The existence of a conflict of interest does not preclude publication in this journal.

The above policies are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals produced by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>).

It is the responsibility of the corresponding author to have all authors of a manuscript fill out a conflict of interest disclosure form, and to upload all forms together with the manuscript on submission. Please find the form below:

Conflict of Interest Disclosure Form

(If you encounter any problems when accessing the above form, please copy the link and open the form in an Internet Explorer browser)

2.5 Appeal of Decision

The decision on a paper is final and cannot be appealed.

2.6 Permissions If all or parts of previously published illustrations are used, permission must be obtained from the copyright holder concerned. It is the author's responsibility to obtain these in writing and provide copies to the Publishers.

2.7 Copyright Assignment

Authors submitting a paper do so on the understanding that the work and its essential substance have not been published before and is not being considered for publication elsewhere.

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

For authors signing the copyright transfer agreement

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

CTA Terms and Conditions
http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp

For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements(OAA):

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit

the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

For RCUK and Wellcome Trust authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license:

Creative Commons Attribution License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

2.8 OnlineOpen OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, see http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms

Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website at: https://authorservices.wiley.com/bauthor/onlineopen_order.asp

Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

2.9 Data Sharing and Data Accessibility

The journal encourages authors to share the data and other artefacts supporting the results in the paper by archiving it in an appropriate public repository. Authors should include a data accessibility statement, including a link to the repository they have used, in order that this statement can be published alongside their paper.

3. SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts should be submitted electronically via the online submission site <http://mc.manuscriptcentral.com/coir>. The use of an online submission and peer review site enables immediate distribution of manuscripts and consequentially speeds up the review process. It also allows authors to track the status of their own manuscripts. Complete instructions for submitting a paper is available online and

below. Further assistance can be obtained from the Editorial Office at CLROffice@wiley.com.

3.1. Getting Started

Launch your web browser and go to the journal's online Submission Site: <http://mc.manuscriptcentral.com/coir>

- Log-in or click the 'Create Account' option if you are a first-time user.
- If you are creating a new account.
 - After clicking on 'Create Account', enter your name and e-mail information and click 'Next'. Your e-mail information is very important.
 - Enter your institution and address information as appropriate, and then click 'Next.'
 - Enter a user ID and password of your choice (we recommend using your e-mail address as your user ID), and then select your area of expertise. Click 'Finish'.
- If you have an account, but have forgotten your log in details, go to Password Help on the journals online submission system <http://mc.manuscriptcentral.com/coir> and enter your e-mail address. The system will send you an automatic user ID and a new temporary password.
- Log-in and select Corresponding Author Center.

3.2. Submitting Your Manuscript • After you have logged in, click the 'Submit a Manuscript' link in the menu bar.

- Enter data and answer questions as appropriate. You may copy and paste directly from your manuscript and you may upload your pre-prepared covering letter.
- Click the 'Next' button on each screen to save your work and advance to the next screen.
- You are required to upload your files.
 - Click on the 'Browse' button and locate the file on your computer.
 - Select the designation of each file in the drop-down menu next to the Browse button.
 - When you have selected all files you wish to upload, click the 'Upload Files' button.
- Review your submission (in HTML and PDF format) before sending to the Journal. Click the 'Submit' button when you are finished reviewing.

3.3. Manuscript Files Accepted

Manuscripts should be uploaded as Word (.doc) or Rich Text Format (.rft) files (not write-protected) plus separate figure files. GIF, JPEG, PICT or Bitmap files are acceptable for submission, but only high-resolution TIF or EPS files are suitable for printing. The files will be automatically converted to HTML and PDF on upload and will be used for the review process. The text file must contain the entire manuscript including title page, abstract, text, references, tables, and figure legends, but no embedded figures. In the text, please reference figures as for instance 'Figure 1', 'Figure 2' etc to match the tag name you choose for the individual figure files uploaded. Manuscripts should be formatted as described in the Author Guidelines below.

3.4. Single Blind Review

All manuscripts submitted to *Clinical Oral Implants Research* will be reviewed by two experts in the field. *Clinical Oral Implants Research* uses single blinded review. The names of the reviewers will thus not be disclosed to the author submitting a paper.

3.5. Suggest a Reviewer

Clinical Oral Implants Research attempts to keep the review process as short as possible to enable rapid publication of new scientific data. In order to facilitate this process, please suggest the names and current email addresses of one potential international reviewer whom you consider capable of reviewing your manuscript. In addition to your choice the journal editor will choose one or two reviewers as well.

3.6. Suspension of Submission Mid-way in the Submission Process You may suspend a submission at any phase before clicking the 'Submit' button and save it to submit later. The manuscript can then be located under 'Unsubmitted Manuscripts' and you can click on 'Continue Submission' to continue your submission when you choose to.

3.7. E-mail Confirmation of Submission

After submission you will receive an e-mail to confirm receipt of your manuscript. If you do not receive the confirmation email after 24 hours, please check your e-mail address carefully in the system. If the e-mail address is correct please contact your IT department. The error may be caused by some sort of spam filtering on your e-mail server. Also, the e-mails should be received if the IT department adds our email server (uranus.scholarone.com) to their whitelist.

3.8. Manuscript Status

You can access ScholarOne Manuscripts (formerly known as Manuscript Central) any time to check your 'Author Centre' for the status of your manuscript. The Journal will inform you by e-mail once a decision has been made.

3.9. Submission of Revised Manuscripts

To submit your revised manuscript, locate your manuscript under 'Manuscripts with Decisions' and click on 'Submit a Revision'. Please remember to delete any old files uploaded when you upload your revised manuscript.

4. MANUSCRIPT TYPES ACCEPTED

Original research articles of high scientific merit in the field of material sciences, physiology of wound healing, biology of tissue integration of implants, diagnosis and treatment planning, prevention of pathologic processes jeopardizing the longevity of implants, clinical trials on implant systems, stomatognathic physiology related to oral implants, new developments in therapeutic concepts and prosthetic rehabilitation.

Review articles by experts on new developments in basic sciences related to implant dentistry and clinically applied concepts. Reviews are generally by invitation only and have to be approved by the Editor-in-Chief before submission.

Case reports and case series, but only if they provide or document new fundamental knowledge and if they use language understandable to the clinician.

Novel developments if they provide a technical novelty for any implant system.

Short communications of important research findings in a concise format and for rapid publication.

Treatment rational by experts with evidence-based treatment approach.

Proceedings of international meetings may also be considered for publication at the discretion of the Editor.

5. MANUSCRIPT FORMAT AND STRUCTURE

5.1. Page Charge Articles exceeding 10 published pages are subject to a charge of USD 160 per additional page. One published page amounts approximately to 5,500 characters (excluding figures and tables).

5.2. Format

Language: The language of publication is English. Authors for whom English is a second language might choose to have their manuscript professionally edited by an English speaking person before submission to make sure the English is of high quality. A list of independent suppliers of editing services can be found at http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp. All services are paid for and arranged by the author, and use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication

Abbreviations, Symbols and Nomenclature: The symbol % is to be used for percent, h for hour, min for minute, and s for second. *In vitro*, *in vivo*, *in situ* and other Latin expressions are to be italicised. Use only standard abbreviations. All units will be metric. Use no roman numerals in the text. In decimals, a decimal point and not a comma will be used. Avoid abbreviations in the title. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement. In cases of doubt, the spelling orthodoxy of Webster's third new international dictionary will be adhered to.

Scientific Names: Proper names of bacteria should be binomial and should be singly underlined on the typescript. The full proper name (e.g., *Streptococcus sanguis*) must be given upon first mention. The generic name may be abbreviated thereafter with the first letter of the genus (e.g., *S. sanguis*). If abbreviation of the generic name could cause confusion, the full name should be used. If the vernacular form of a genus name (e.g., streptococci) is used, the first letter of the vernacular name is not capitalised and the name is not underlined. Use of two letters of the genus (e.g., *Ps.* for *Peptostreptococcus*) is incorrect, even though it might avoid ambiguity. With regard to drugs, generic names should be used instead of proprietary names. If a proprietary name is used, it must be attached when the term is first used.

5.2. Structure

All manuscripts submitted to *Clinical Oral Implants Research* should include Title Page, Abstract, Main Text and Acknowledgements, Tables, Figures and Figure Legends as appropriate.

Title Page: should contain the title of the article, full name(s) of the authors (no more than 6) and institutional affiliation(s), a running title not exceeding 60 letters and spaces, and the name, telephone and fax numbers, email and complete mailing address of the author responsible for correspondence. The author must list appropriate key words for indexing purposes.

Abstract: should not to exceed 250 words. This should be structured into: objectives, material and methods, results, conclusions, and no other information.

Main Text of Original Research Article should include Introduction, Material and Methods, Results and Discussion.

Introduction: Summarise the rationale and purpose of the study, giving only strictly pertinent references. Do not review existing literature extensively. State clearly the working hypothesis.

Material and Methods: Material and methods should be presented in sufficient detail

to allow confirmation of the observations. Published methods should be referenced and discussed only briefly, unless modifications have been made. Indicate the statistical methods used, if applicable.

Clinical trial registration number and name of the trial register should be included in the Materials and Methods at the submission stage.

Authors who have completed the ARRIVE guidelines or STROBE checklist should include as the last sentence in the Methods section a sentence stating compliance with the appropriate guidelines/checklist.

Results: Present your results in a logical sequence in the text, tables, and illustrations. Do not repeat in the text all data in the tables and illustrations. The important observations should be emphasised.

Discussion: Summarise the findings without repeating in detail the data given in the Results section. Relate your observations to other relevant studies and point out the implications of the findings and their limitations. Cite other relevant studies.

Main Text of Short Communications: Short communications are limited to two printed pages including illustrations and references and need not follow the usual division into material and methods, etc., but should have an abstract.

Acknowledgements: Acknowledge only persons who have made substantive contributions to the study. Authors are responsible for obtaining written permission from everyone acknowledged by name because readers may infer their endorsement of the data and conclusions. Sources of financial support should be acknowledged.

5.3. References

APA – American Psychological Association

References should be prepared according to the Publication Manual of the American Psychological Association (6th edition). This means in text citations should follow the author-date method whereby the author's last name and the year of publication for the source should appear in the text, for example, (Jones, 1998). The complete reference list should appear alphabetically by name at the end of the paper.

A sample of the most common entries in reference lists appears below. Please note that a DOI should be provided for all references where available. For more information about APA referencing style, please refer to the [APA FAQ](#). Please note that for journal articles, issue numbers are not included unless each issue in the volume begins with page one.

Journal article Beers, S. R. , & De Bellis, M. D. (2002). Neuropsychological function in children with maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 483–486. doi:[10.1176/appi.ajp.159.3.483](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.3.483)

Book edition Bradley-Johnson, S. (1994). *Psychoeducational assessment of students who are visually impaired or blind: Infancy through high school* (2nd ed.). Austin, TX: Pro-ed.

Internet Document Norton, R. (2006, November 4). How to train a cat to operate a light switch [Video file]. Retrieved from <http://www.youtube.com/watch?v=Vja83KLQXZs>

In-text citations

If your source has two authors, always include both names in each in-text citation.

If your source has three, four, or five authors, include all names in the first in-text

citation along with the date. In the following in text citations, only include the first author's name and follow it with et al.

Example:

1st in-text citation: (Gilley, Johnson, Witchell, 2015)

2nd and any other subsequent citations: (Gilley, et al.)

If your source has six or more authors, only include the first author's name in the first citation and follow it with et al. Include the year the source was published and the page numbers (if it is a direct quote).

Example:

1st in-text citation: (Jasper, et al., 2017)

2nd and any other subsequent citations: (Jasper, et al., 2017)

5.4. Tables, Figures and Figure Legends

Tables: Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals. Type each table on a separate sheet, with titles making them self-explanatory. Due regard should be given to the proportions of the printed page.

Figures: All figures should clarify the text and their number should be kept to a minimum. Details must be large enough to retain their clarity after reduction in size. Illustrations should preferably fill a single-column width (81 mm) after reduction, although in exceptional cases 120mm (double-column) and 168 mm (full page) widths will be accepted. Micrographs should be designed to be reproduced without reduction, and they should be dressed directly on the micrograph with a linear size scale, arrows, and other designators as needed. Each figure should have a legend

Preparation of Electronic Figures for Publication: Although low quality images are adequate for review purposes, print publication requires high quality images to prevent the final product being blurred or fuzzy. Submit EPS (lineart) or TIFF (halftone/photographs) files only. MS PowerPoint and Word Graphics are unsuitable for printed pictures. Do not use pixel-oriented programmes. Scans (TIFF only) should have a resolution of 300 dpi (halftone) or 600 to 1200 dpi (line drawings) in relation to the reproduction size (see below). EPS files should be saved with fonts embedded (and with a TIFF preview if possible). For scanned images, the scanning resolution (at final image size) should be as follows to ensure good reproduction: lineart: >600 dpi; half-tones (including gel photographs): >300 dpi; figures containing both halftone and line images: >600 dpi.

Further information can be obtained at Wiley-Blackwell's guidelines for figures: <http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp>

Check your electronic artwork before submitting it: <http://authorservices.wiley.com/bauthor/eachecklist.asp>

Permissions: If all or parts of previously published illustrations are used, permission must be obtained from the copyright holder concerned. It is the author's responsibility to obtain these in writing and provide copies to the Publishers.

6. AFTER ACCEPTANCE

Upon acceptance of a paper for publication, the manuscript will be forwarded to the Production Editor who is responsible for the production of the journal.

6.1 Proof Corrections

The corresponding author will receive an email alert containing a link to a web site. A working email address must therefore be provided for the corresponding author. The proof can be downloaded as a PDF (portable document format) file from this site. Acrobat Reader will be required in order to read this file. This software can be downloaded (free of charge) from the following Web site: www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html. This will enable the file to be opened, read on screen, and printed out in order for any corrections to be added. Further instructions will be sent with the proof. Hard copy proofs will be posted if no e-mail address is available; in your absence, please arrange for a colleague to access your e-mail to retrieve the proofs. Proofs must be returned to the Production Editor within three days of receipt.

Excessive changes made by the author in the proofs, excluding typesetting errors, will be charged separately. Other than in exceptional circumstances, all illustrations are retained by the publisher. Please note that the author is responsible for all statements made in his work, including changes made by the copy editor. Articles should not normally exceed 10 printed pages, including illustrations and references. Additional pages will be charged to the author(s) at the rate of USD 160 per page.

6.2 Early View (Publication Prior to Print)

Clinical Oral Implants Research is covered by Wiley-Blackwell's Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a printed issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of Early View articles means that they do not yet have volume, issue or page numbers, so Early View articles cannot be cited in the traditional way. They are therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

6.3 Author Services Online production tracking is available for your article through Wiley-Blackwell's Author Services. Author Services enables authors to track their article - once it has been accepted - through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production. The author will receive an e-mail with a unique link that enables them to register and have their article automatically added to the system. Please ensure that a complete e-mail address is provided when submitting the manuscript. Visit <http://authorservices.wiley.com/bauthor/> for more details on online production tracking and for a wealth of resources including

6.4 Guidelines for Cover Submissions

If you would like to send suggestions for artwork related to your manuscript to be considered to appear on the cover of the journal, please [follow these general guidelines](#).

ANEXO C – NORMAS DA REVISTA THE INTERNATIONAL JOURNAL OF ORAL & MAXILLOFACIAL IMPLANTS

GUIDELINES FOR AUTHORS

Acceptable material. Original articles are considered for publication on the condition they have not been published or submitted for publication elsewhere (except at the discretion of the editors). Articles on implant or tissue engineering (TE) basic or clinical research, clinical applications of implant/TE research and technology, proceedings of pertinent symposia or conferences, quality review papers, and matters of education related to the implant/TE field are invited.

Number of authors. Authors listed in the byline should be limited to four. Secondary contributors can be acknowledged at the end of the article. (Special circumstances will be considered by the editorial chairman.)

Review/editing of manuscripts.

Manuscripts will be reviewed by the editorial chairman and will be subjected to blind review by the appropriate section editor and editorial staff consultants with expertise in the field that the article encompasses. The publisher reserves the right to edit accepted manuscripts to fit the space available and to ensure conciseness, clarity, and stylistic consistency, subject to the author's final approval.

Adherence to guidelines. Manuscripts that are not prepared in accordance with these guidelines will be returned to the author before review.

MANUSCRIPT PREPARATION

- The journal will follow as much as possible the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver Group) in regard to preparation of manuscripts and authorship (Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals.

Ann Intern Med 1997;126:36–47). See <http://www.icmje.org>

- **Manuscripts** should be double-spaced with at least a one-inch margin all around. Number all pages. Do not include author names as headers or footers on each page.

- **Title page.** Page 1 should include the title of the article and the name, degrees, title, professional affiliation, and full address of all authors. Phone, fax, and e-mail address must also be provided for the corresponding author, who will be assumed to be the first-listed author unless otherwise noted. If the paper was presented before an organized group, the name of the organization, location, and date should be included.

- **Abstract/key words.** The abstract should include a maximum of 350 words. A list of key words should be provided, not to exceed six. Abstracts for basic and clinical research articles must be structured with the following four sections: Purpose, Materials and Methods, Results, and Conclusions. Abstracts of short communications should also be structured but should be a maximum of 250 words. For all other types of articles (ie, literature reviews, technical and case reports), abstracts should not exceed 250 words and need not be structured.

- **Article text.** Currently there is no article page limit (within reason).

- **Acknowledgments.** Persons who have made substantive contributions to the study can be acknowledged at the end of the article. Also specify grant or other financial support, citing the name of the supporting organization and grant number.

- **Legends.** Figure legends should be typed as a group at the end of the manuscript. Detailed legends are encouraged. For photomicrographs, specify original magnification and stain.
- **Tables.** Each table should be logically organized, typed on a separate page at the end of the manuscript, and numbered consecutively. Table title and footnotes should be typed on the same page as the table.
- **Abbreviations.** The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.
- **Trade names.** Generic terms are to be used whenever possible, but trade names and manufacturer name should be included parenthetically at first mention.
- **Numbers.** Per SI convention, authors are requested to use decimal points rather than commas for fractional numbers.

REFERENCES

- All references must be cited in the text, numbered in order of appearance.
- The reference list should appear at the end of the article in numeric sequence.
- Do not include unpublished data or personal communications in the reference list. Cite such references parenthetically in the text and include a date.
- Avoid using abstracts as references.
- Provide complete information for each reference, including names of all authors (up to six). If the reference is to part of a book, also include title of the chapter and names of the book's editor(s).

Journal reference style:

1. Waasdorp J, Reynolds MA. Allogeneic bone onlay grafts for alveolar ridge augmentation: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2010;25:525–531.

Book reference style:

1. Wikesjo UME, Hanisch O, Sigurdsson TJ, Caplanis N. Application of rhBMP-2 to alveolar and periodontal defects. In: Lynch SE, Genco RJ, Marx RE (eds). *Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*. Chicago: Quintessence, 1999:269–286.

ARTICLE ACCEPTANCE

Article acceptance is pending receipt of images judged to be of sufficient quality for publication (see the guidelines below). Once a manuscript is accepted, authors should submit high-resolution digital images file (by email or on disk) to:

Managing Editor

JOMI

Quintessence Publishing Co, Inc 4350 Chandler Drive

Hanover Park, IL 60133

Email: jomi.submit@quintbook.com

The disk/package should be labeled with the first author's name, shortened article title, and article number.

DIGITAL IMAGES/ACCEPTED ARTICLES

When preparing final images to send, consider the following points:

- Resolution must be at least 300 dpi when the image is 3 inches wide.
- Images saved in TIFF format are preferred, but JPG or EPS files are acceptable.
- Images grouped together must be saved as individual files.
- Images containing type should either be saved as a layered file or provided along with a second file with type removed.
- Line art (graphs, charts, drawings) should be provided as vector art (AI or EPS files)

- Please do not embed images into other types of documents (eg, Word, Excel, PowerPoint, etc).

PERMISSIONS AND WAIVERS

- Permission of author and publisher must be obtained for the direct use of material (text, photos, drawings) under copyright that does not belong to the author.
- Waivers must be obtained for photo- graphs showing persons, otherwise faces will be masked to prevent identi cation.
- Permissions and waivers should be faxed along with the Mandatory Submission Form to the JOMI Managing Editor (630-736-3634).

REPRINTS

Reprints can be ordered from the publisher. Authors receive a 40% discount on quanti- ties of 100 or 200.

MANUSCRIPT SUBMISSION

Submit manuscripts via JOMI's online submission service: www.manuscriptmanag