

**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**



**CRISTINE MIRON STEFANI**  
**CIRURGIÃ DENTISTA**

**Implantes Dentais Imediatos Associados à Utilização de uma  
Combinação do Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas  
(PDGF) e Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF-1).  
Análise Histométrica em Cães.**

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Odontologia de  
Piracicaba - UNICAMP, como  
parte dos requisitos para  
obtenção do título de Mestre em  
Clínica Odontológica, Área de  
Periodontia.

**Piracicaba**

**- 1999 -**

**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA  
- UNICAMP -**

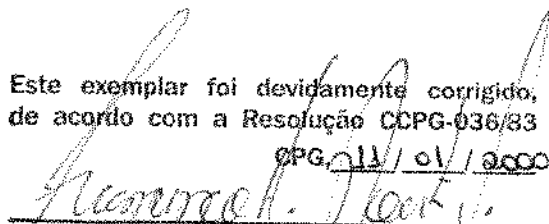
**CRISTINE MIRON STEFANI  
CIRURGIÁ DENTISTA**

**Implantes Dentais Imediatos Associados à Utilização de uma  
Combinação do Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas  
(PDGF) e Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF-1).  
Análise Histométrica em Cães.**

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Odontologia de  
Piracicaba - UNICAMP, como  
parte dos requisitos para  
obtenção do título de Mestre em  
Clínica Odontológica, Área de  
Periodontia.

Este exemplar foi devidamente corrigido,  
de acordo com a Resolução CCPG-036/83

CPG. 11 / 01 / 2000

  
Assinatura do Orientador

**BANCA EXAMINADORA:**

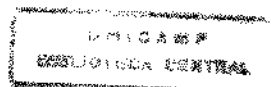
**PROF. DR. FRANCISCO HUMBERTO NOCITI JÚNIOR (ORIENTADOR)**

**PROF. DR. ANTONIO WILSON SALLUM**

**PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. SILVANA PEREIRA BARROS**

Piracicaba

- 1999 -



20.000 1836

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	
V. Ex.	
TOMBO BC/	40195
PROC.	278/00
C <input type="checkbox"/> D <input checked="" type="checkbox"/>	
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	29/06/00
N.º CPD	

CM-00136001-7

### Ficha Catalográfica

St32i

Stefani, Cristine Miron.

Implantes dentais imediatos associados à utilização de uma combinação do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). Análise histométrica em cães. / Cristine Miron Stefani. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 1999.

91p. : il.

Orientador : Prof. Dr. Francisco Humberto Nociti Júnior.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

I. Implantes dentários endoósseos. 2. Ossos - Regeneração. I. Nociti Júnior, Francisco Humberto. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB / 8 – 6159, da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba / UNICAMP.



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de MESTRADO, em sessão pública realizada em 04 de Outubro de 1999, considerou a candidata CRISTINE MIRON STEFANI aprovada.

1. Prof. Dr. FRANCISCO HUMBERTO NOCITI JR.

2. Prof. Dr. ANTONIO WILSON SALLUM

3. Profa. Dra. SILVANA PEREIRA BARROS

## DEDICATÓRIA

### Dedico este trabalho

Ao **Adriano**, companheiro e cúmplice, que com paciência aturou todos os meus desvarios.

À minha mãe, **Nanci**, pelo amor, compreensão e sabedoria, nem sempre por mim assimiladas; e ao meu pai, **Valter** (*in memoriam*), em cuja coragem e força busco inspiração.

Aos meus irmãos, **Fabiane** e **Valter**, pelo amor, cumplicidade e paciência que sempre caracterizaram nossa relação.

## **AGRADECIMENTOS**

A **Deus**, Criador e Senhor de todas as coisas.

## **Agradecimentos Especiais**

Ao Prof. Dr. **Francisco Humberto Nociti Júnior**, Assistente Doutor da Área de Periodontia, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, pela amizade, carinho e firme orientação na formação científica e na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. **Antonio Wilson Sallum**, Titular da Área de Periodontia, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, pela oportunidade e pelo voto de confiança ao me aceitar como aluna de pós graduação.

Ao Prof. Dr. **Sérgio de Toledo**, Titular da Área de Periodontia, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, pelo amor paternal a nós alunos, pelo exemplo de dedicação e bom humor.

Ao Prof. Dr. **Enilson Antonio Sallum**, Assistente Doutor da Área de Periodontia, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, pela amizade, confiança, incentivo e exemplo.

Ao Prof. Dr. **Antonio Fernando Martorelli de Lima**, Livre Docente da Área de Periodontia, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, pela amizade, iniciação e formação científicas.



À Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), nas pessoas do Magnífico Reitor Prof. Dr. Hermano M. F. Tavares, e Vice Reitor Prof. Dr. Fernando Galembeck.

À Direção da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, nas pessoas do Digníssimo Diretor Prof. Dr. Antonio Wilson Sallum e Vice Diretor Frab Norberto Boscolo.

À Profa. Dra. Altair Antoninha Del Bel Cury, coordenadora Geral dos Cursos de Pós-Graduação da FOP/UNICAMP e à Profa. Dra. Mônica Campos Serra, coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Clínica Odontológica.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelos recursos concedidos durante o Curso de Pós-Graduação, Nível Mestrado. (Processo n. 97/07378-4)

Ao Núcleo de Apoio à Pesquisa em Implantes Odontológicos (NAPIO), da Faculdade de Odontologia de Bauru, da Universidade Estadual de São Paulo, nas pessoas dos Profs. Drs. Aguinaldo Campos Júnior e Liane Argenta Aragones, por nos ceder os implantes dentais de titânio. E à aluna de pós graduação Luciana Chucre Gentile pela confecção das lâminas histológicas.

À Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., que gentilmente nos cedeu o anestésico utilizado.

À Disciplina de Histologia da FOP-UNICAMP, nas pessoas do Prof. Dr. Sérgio Line pela preparação dos fatores de crescimento; Prof. Dr. José Merzel e da aluna de pós graduação Mônica Machado Duarte pelo auxílio na análise histométrica e empréstimo dos equipamentos necessários (FAPESP 96/07166-4).

À Disciplina de Anatomia do Instituto de Biologia, UNICAMP, na pessoa da Profa. Dra. Júlia Marques, pelo empréstimo do microscópio de fluorescência.

À Profa. Dra. Maria Cecília F. A. Veiga, responsável pelo biotério da FOP/UNICAMP.

Ao Sr. Alexandre de Jorge, pelo transporte dos animais. Ao Sr. Luiz Guedes do Amaral e Sr. Paulo José Danelon, pelos cuidados a eles dispensados.

À Profa. Dra. Gláucia M. B. Ambrosano, pela orientação na análise estatística.

Às Bibliotecárias Heloísa Maria Ceccotti, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, pela orientação nas referências bibliográficas e Marilene Girello pelo desenvolvimento da ficha catalográfica.

À Eliete Aparecida F. Lima, secretária da Área de Periodontia, pela amizade e auxílio inestimável.

Aos amigos Ricardo pelo auxílio nas cirurgias e Maria Ângela pelas cirurgias, análise histométrica e ombro sempre disponível.

Aos amigos Getúlio e Marcio pela amizade especial, compreensão e apoio incondicional.

Aos amigos Rodrigo, Daniela, Júnior, Sérgio, Vinícius e todos os colegas da Pós-Graduação em Clínica Odontológica, pela amizade durante o curso.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

**Meus sinceros agradecimentos.**

## SUMÁRIO

<b>Capítulos</b>	<b>Pg.</b>
<b>Resumo</b>	1
<b>Summary</b>	3
<b>Introdução</b>	5
<b>Revisão da Literatura</b>	9
1 - Osseointegração	9
2 - Implantes Dentais Imediatos	10
3 - Técnicas Regenerativas usadas em Implantologia	16
3.1 - Técnicas regenerativas associadas a implantes tardios	16
3.2 - Técnicas regenerativas associadas a implantes imediatos	17
3.3 - Fatores de Crescimento	22
3.3.1 - <i>In Vitro</i>	22
3.3.2 - Avaliações da Associação Fatores de Crescimento/Implantes Dentais em Modelos Animais	23
3.3.3 - Avaliações da Associação Fatores de Crescimento/Implantes Dentais em Humanos	26
<b>Proposição</b>	29
<b>Materiais e Métodos</b>	31
1 - Seleção dos Animais	31
2 - Anestesia	31
3 - Procedimento Cirúrgico	31
4 - Fatores de Crescimento	33
5 - Aplicação dos fatores de crescimento	33
6-Administração da calcéia	35
7 - Sacrifício dos Cães e Processamento Histológico	36
8 - Avaliação Histométrica	38
9 - Análise Estatística	40
<b>Resultados</b>	41
1 - Área relativa de tecido ósseo por rosca do implante	41

2 - Extensão relativa do tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante.	43
3 - Intensidade da marcação do tecido ósseo neoformado	48
<b>Discussão</b>	51
<b>Conclusão</b>	63
<b>Referências Bibliográficas</b>	65
<b>Apêndice</b>	77

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar histometricamente em cães, a utilização de uma combinação do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento semelhante à insulina - 1 (IGF-1) frente à colocação de implantes dentais imediatos. Oito cães adultos foram utilizados neste estudo. Sob anestesia geral, os segundos, terceiros e quartos pré-molares inferiores ( $P_2$ ,  $P_3$ ,  $P_4$ ) foram extraídos e os alvéolos mesiais de  $P_3$  e  $P_4$  dos dois lados da mandíbula receberam implantes dentais de titânio. Aleatoriamente foram determinados o lado teste e o controle, sendo que para o lado teste os implantes receberam 0,10 ml de gel de metilcelulose a 4%, contendo 5  $\mu\text{g/ml}$  de cada um dos fatores PDGF e IGF-1 antes de sua colocação, enquanto os implantes do lado controle receberam apenas 0,10 ml de gel de metilcelulose a 4% (placebo). Os cães receberam injeção de solução de calceína verde nos períodos de 0, 7, 15, 30, 45, 60, 75 e 90 dias para marcação do tecido ósseo neoformado. Os animais foram sacrificados nos períodos de 3, 8 e 12 semanas após a colocação dos implantes. Secções não descalcificadas foram avaliadas histometricamente para as variáveis área de tecido ósseo por rosca do implante, extensão do tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante dental e intensidade da marcação do tecido ósseo neoformado. Os dados obtidos foram comparados estatisticamente pelo teste t de Student ( $\alpha=0,05$ ) entre os grupos teste e controle para cada tempo experimental e pelo ANOVA nas comparações intragrupos ( $\alpha=0,05$ ). Encontrou-se diferença estatística significativa ( $p=0,002549$ ) para o parâmetro extensão do tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante dental entre os grupos teste ( $22,4 \pm 13,7\%$ ) e controle ( $17,2 \pm 13,6\%$ ) no tempo 3 semanas; e entre 3 e 12 semanas ( $127,8 \pm 42,59$  e  $56,7 \pm 26,34$

respectivamente, em escala de cinzas) para o grupo teste na variável intensidade da marcação do tecido ósseo neoformado. Ao final do estudo concluiu-se que a combinação de PDGF e IGF-1, dentro das condições experimentais empregadas, demonstrou participação positiva no período inicial da reparação óssea.

**Palavras chaves:** Implantes dentais, Fatores de crescimento, Reparação óssea, Análise histométrica.

## SUMMARY

The purpose of the present study was to evaluate bone repair around dental implants placed into immediate extraction sockets, associated or not with local application of a combination of platelet derived growth factor (PDGF) and insulin like growth factor - 1 (IGF-1) on the implant surface. Eight adult dogs were used. Under sodium pentobarbital anaesthesia, mandibular premolars were removed and two screw-like titanium implants were inserted bilaterally. Before implantation, two of the four implants received a single application of 5µg/ml of PDGF and IGF-1 delivered in 0,10 ml of 4% methylcellulose gel. During the experimental period a 2% calcein green solution was administered 0, 7, 15, 30, 45, 60, 75 and 90 days after implant insertion. The animals were sacrificed by a lethal injection of sodium pentobarbital in the periods of 3, 8 and 12 weeks after implant insertion. Undecalcified sections were obtained, submitted to histometric analysis and the results analysed by statistical t test ( $\alpha=0,05$ ) and ANOVA in intragroups analyses ( $\alpha=0,05$ ). Statistically different results between test and control groups ( $22,4 \pm 13,7$  and  $17,2 \pm 13,6\%$ , respectively) were observed for bone/implant contact at 3 weeks timepoint and for intensity of labelled new bone between 3 and 12 weeks ( $127,8 \pm 42,59$  and  $56,7 \pm 26,34$ , gray scale values) intragroup for test group. It was concluded that the combination of PDGF/IGF-1 at present experimental conditions actively took part of the inicial phase of bone repair.

**Key Words:** Dental implants, Growth factors, Bone repair, Histometric analysis.



## INTRODUÇÃO

Originalmente, os implantes dentais osseointegrados foram desenvolvidos como tratamento alternativo dos pacientes desdentados totais, principalmente: 1) indivíduos que não apresentavam suporte ósseo suficiente para a colocação de uma prótese total convencional, ou 2) não aceitavam a substituição dos dentes naturais por próteses convencionais, e/ou 3) apresentavam distúrbios funcionais com a utilização destas próteses, por exemplo náuseas (BRANEMARK *et al.*, 1969<sup>12</sup>; ADELL *et al.*, 1981<sup>1</sup>).

Altas taxas de sucesso e ótima previsibilidade têm sido relatadas para as próteses retidas por implantes osseointegrados (BRANEMARK *et al.*, 1977<sup>13</sup>; ADELL *et al.*, 1981<sup>1</sup>; ZARB & SCHMITT, 1990<sup>33</sup>). Esta constatação resultou na popularização dos implantes dentais de titânio, usados atualmente na reposição de elementos dentais perdidos, isolados ou em grupos.

Inicialmente, para atingir o estágio de osseointegração, um implante dental de titânio depende de: (1) um período de reparo de pelo menos 4 a 12 meses após a remoção do dente, (2) colocação do implante em posição e (3) um novo período de reparo de 3 a 6 meses antes da confecção da prótese. Assim, o uso de prótese implanto-suportada em substituição ao elemento dental condenado, envolve um período em que o paciente fica desdentado, que pode variar de 7 a 18 meses, entre a extração dental e a instalação da prótese definitiva (LAZZARA, 1989<sup>29</sup>; RUTHEFORD *et al.*, 1992<sup>39</sup>).

Como tentativa para a diminuição do tempo de espera até a confecção da prótese, foi sugerida a eliminação da fase de reparo inicial do alvéolo, através da colocação do implante no momento da extração do elemento dental (implantes imediatos, LAZZARA, 1989<sup>29</sup>;

BARZILAY *et al.*, 1991<sup>2</sup>, 1996<sup>3</sup>; WATZECK *et al.*, 1995<sup>47</sup>; SCHWARTZ-ARAD & CHAUSHU, 1997<sup>41</sup>), ou poucas semanas após, para facilitar a coaptação inicial do retalho (implantes mediatos, NIR-HADAR *et al.* 1998<sup>34</sup>).

Alguns procedimentos regenerativos utilizados com sucesso em implantes tardios (ZABLOTSKY *et al.*, 1991<sup>52</sup>; JOVANOVIC *et al.*, 1992<sup>27</sup>) foram testados com o objetivo de auxiliar o reparo ósseo ao redor dos implantes dentais imediatos com resultados bastante satisfatórios, por exemplo a utilização de barreiras físicas, isolando a superfície do implante da influência do tecido conjuntivo durante o período de reparação (regeneração óssea guiada - LAZZARA, 1989<sup>29</sup>; BECKER *et al.*, 1990<sup>7</sup>, 1991<sup>8</sup>, 1994<sup>9</sup>; CAUDILL & MEFFERT, 1991<sup>14</sup>); ou a colocação de enxertos ósseos ou materiais substitutos (TODESCAN *et al.*, 1987<sup>46</sup>; BECKER *et al.*, 1994<sup>6</sup>). Outros autores sugeriram a associação das duas técnicas como maneira de aumentar ainda mais a reparação em defeitos ósseos associados aos implantes dentais imediatos (BECKER & BECKER, 1990<sup>4</sup>; BECKER *et al.*, 1992<sup>5</sup>, 1995<sup>10</sup>; LANDSBERG *et al.*, 1994<sup>28</sup>; GHER *et al.*, 1994<sup>20</sup>; HENRY *et al.*, 1997<sup>24</sup>).

A associação da técnica de regeneração óssea guiada e/ou enxertos ósseos ou similares aos implantes dentais imediatos possibilita a eliminação do intervalo de espera entre a extração dental e a colocação do implante. Entretanto, estes métodos não interferem com o tempo de espera para que se obtenha o processo de osseointegração (RUTHEFORD *et al.*, 1992<sup>39</sup>).

A utilização de fatores de crescimento foi sugerida como alternativa para a aceleração do processo de osseointegração dos implantes dentais de titânio (LYNCH *et al.*, 1991<sup>30</sup>; COCHRAN, 1996<sup>15</sup>), o que, segundo os autores, diminuiria ainda mais o período desdentado do paciente, e favoreceria a quantidade de tecido ósseo em contato direto com a

superfície do implante (RUTHEFORD *et al.*, 1992<sup>39</sup>; BECKER *et al.*, 1992<sup>5</sup>; YAN *et al.*, 1994<sup>51</sup>; COOK *et al.*, 1995<sup>17</sup>; SIGURDSSON *et al.*, 1997<sup>44</sup>).

Mediante os resultados favoráveis apresentados pelos estudos que avaliaram a associação fatores de crescimento/implantes dentais, e o conseqüente benefício funcional, estético e social oferecido ao paciente em virtude da diminuição do tempo em que o mesmo permanecerá desdentado, o presente trabalho justifica-se pela necessidade da confirmação e consolidação dos resultados iniciais relatados. Segundo COCHRAN (1996)<sup>15</sup> a utilização de fatores de crescimento objetivando a diminuição do tempo de osseointegração dos implantes é uma proposta recente, e conseqüentemente requer maiores investigações.

## REVISÃO DE LITERATURA

### 1-Osseointegração

BRANEMARK *et al.* (1969)<sup>12</sup>, que inicialmente observaram a forte união entre o titânio e o tecido ósseo, bem como a ausência de reações adversas frente à colocação de dispositivos de titânio através do tecido ósseo e gengiva, desenvolveram um estudo para investigar os fatores que controlariam a cura e a estabilidade por longos períodos dos implantes de titânio intra-ósseos. Na tentativa de restaurar a função mastigatória em cães, observaram que a integridade de uma boa ancoragem óssea requeria:

- Preparação cirúrgica atraumática dos tecidos moles e duros, e implantes mecânica e quimicamente limpos;
- Um espaço de tempo com o implante isolado da cavidade bucal, no interior dos tecidos;
- Higiene bucal para prevenir a inflamação gengival.

O acompanhamento por 10 anos de próteses instaladas sobre implantes dentais de titânio em uma série consecutiva de pacientes, foi relatado por BRANEMARK *et al.* (1977)<sup>13</sup>, que observaram que a estabilidade contínua da prótese poderia ser alcançada em 99% das próteses mandibulares e 76% das maxilares e, após procedimentos clínicos adicionais, os resultados eram de 100% para as próteses inferiores e 94% para as superiores.

ADELL *et al.* (1981)<sup>1</sup> relataram o acompanhamento dos implantes dentais osseointegrados por um período de 15 anos. No estudo, 130 mandíbulas e maxilas continham 895 implantes. Destes, 81% na maxila e 91% na mandíbula permaneceram estáveis e suportando próteses.

ROBERTS (1988)<sup>38</sup> avaliou o processo de osseointegração em modelo animal (coelho e cão) e em seres humanos. A seqüência de remodelação começaria com uma fase de ativação (A); seguida por reabsorção (R); haveria então uma fase variável de quiescência (Q), por fim, a fase de formação óssea (F). A modelação óssea envolveria então uma seqüência lógica: A-R(Q)-F, ao final da qual o osso ao redor do implante estaria formado, que em coelhos seria após seis semanas, em cães após 12 e humanos 17 semanas. A maturação completa do tecido ósseo, porém, ocorreria apenas após 18 semanas em coelhos e 54 semanas em humanos. Assim, a duração média do ciclo de remodelação diminuiria em proporção direta ao tamanho do animal (Fator: coelho X; cão 2X; humanos 3X). Segundo o autor, implantes considerados “sucessos clínicos” possuíam menos de 50% da interface do implante em contato direto com o tecido ósseo.

## **2-Implantes Dentais Imediatos**

LAZZARA (1989)<sup>29</sup> justificou a colocação de implantes imediatos como uma maneira de diminuir a reabsorção do rebordo ósseo após a extração dental de maneira mais previsível do que com enxertos ósseos. Relatou sua experiência na colocação de implantes imediatos frisando os seguintes passos: exodontia cuidadosa com preservação das paredes do alvéolo, curetagem, preparação do alvéolo com brocas, colocação do implante dental de

titânio 2 mm além do ápice para garantir estabilidade, colocação de barreira de politetrafluoretileno expandido (e-PTFE) cobrindo o implante a fim de excluir epitélio e conjuntivo e selecionar células ósseas no povoamento do coágulo. Sutura, sem tentar atingir o fechamento primário. Como vantagens da técnica, o autor ressaltou: preservação de tecido ósseo, possibilidade de colocação de implantes mais longos, procedimentos restauradores simplificados em função de posição correta do implante e tecidos moles preservados, favorecendo estética e oclusão; e redução do período desdentado do paciente, combinando o período de reparação alveolar com a fase de integração do implante.

BARZILAY *et al.* (1991)<sup>2</sup>, na tentativa de reduzir o tempo desdentado do paciente, manter a altura e espessura do rebordo ósseo e diminuir o número de intervenções cirúrgicas, avaliaram, em macacos, a possibilidade da colocação de um implante de titânio puro no alvéolo imediatamente após a extração dental. Após a extração dental o alvéolo foi curetado vigorosamente para remover o ligamento periodontal residual, um implante dental de titânio foi inserido. Aguardou-se a reparação pelo período de 6 meses, seguidos da aplicação de carga protética funcional. O implante osseointegrou em nível clínico e histológico, sugerindo que implantes de titânio puro podiam osseointegrar quando colocados em alvéolos imediatamente após extração dental e justificavam investigações futuras.

WATZEK *et al.* (1995)<sup>47</sup>, no período de 1986 a 1993, colocaram 134 implantes dentais osseointegráveis em 20 indivíduos que tiveram todos os seus dentes remanescentes extraídos. Destes 134 implantes dentais, 97 eram implantes imediatos, 26 implantes mediatos e 11 implantes tardios. Após um período médio de preservação de 27,1 meses, os

implantes foram analisados quanto aos tecidos moles periimplantares e reabsorção óssea. Os resultados indicaram que a implantação imediata seriada poderia ser considerada uma modalidade de terapia de implante muito promissora para a extração dental seriada.

BARZILAY *et al.* (1996)<sup>3</sup> compararam 36 implantes imediatos a 12 implantes tardios em macacos. Não foram observadas diferenças entre implantes imediatos e tardios quanto aos parâmetros clínicos (sinais visuais de inflamação, acúmulo de placa, mobilidade, índice de sangramento de bolsa, índice de sangramento de sulco, profundidade de bolsa, posição da margem gengival, nível de inserção, espessura gengival). As medidas radiográficas comparadas antes da colocação da prótese e após sete meses revelaram mais perda óssea associada aos implantes tardios, quando comparados aos imediatos. Considerando que resultados obtidos em animais não podem ser diretamente extrapolados para seres humanos, os autores concluíram que a técnica de colocação de implantes imediatamente nos alvéolos dentários pós-extração era possível e provavelmente levaria a resultados semelhantes aos obtidos com a colocação de implantes tardios.

FRITZ (1996)<sup>19</sup>, respondendo à questão sobre a eficácia clínica da colocação de implantes dentais em alvéolos pós-extração comparados à abordagem de dois estágios (tardios), encontrou na literatura 62 artigos sobre implantes imediatos. Dos 686 implantes colocados por diferentes autores, 62 eram imediatos (colocados semanas após a extração) e os demais eram imediatos (imediatamente após a extração dental). Os dados obtidos indicavam que: 1) implantes imediatos poderiam ser colocados em alvéolos pós-extração de maneira bem sucedida; 2) a maioria das evidências publicadas eram relatos de casos clínicos; 3) a maioria dos estudos associava a colocação de barreiras de e-PTFE, com ou

sem material para enxerto. O autor considerou justificável a execução de estudos bem delineados e controlados para estabelecer de maneira indiscutível a utilização dos implantes imediatos.

SCHWARTZ-ARAD & CHAUSHU (1997)<sup>41</sup> publicaram uma revisão de literatura sobre a colocação de implantes imediatos na qual sugeriram como principais vantagens da técnica: a redução do tempo de tratamento, com o início da terapia protética após três a seis meses após a extração dental; diminuição de procedimentos cirúrgicos; preservação da altura e espessura do rebordo ósseo permitindo máximo contato osso-implante; preservação da estética através do aproveitamento da mesma angulação do elemento dental extraído. Como desvantagens, os autores citaram má-posição dental complicando a posição do implante; necessidade de tecido ósseo além do ápice do alvéolo a fim de obter-se estabilidade primária no momento da implantação; dificuldade no manejo do retalho, em obter-se uma coaptação inicial dos bordos. Quanto às indicações, foram citadas o trauma que não envolvesse o osso alveolar; destruição extensa sem purulência; insucessos endodônticos; perda óssea periodontal severa; raízes residuais e fraturas radiculares. As contra-indicações seriam: presença de pus, ausência de tecido ósseo além do ápice ou proximidade de estruturas anatômicas vitais; ou condições clínicas que indicassem impossibilidade de coaptação inicial dos bordos do retalho. Quanto ao procedimento cirúrgico para a remoção dental, sugeriu-se o mínimo trauma ou perda óssea e curetagem alveolar cuidadosa. No momento da implantação seria necessário buscar uma estabilidade primária, através da colocação do implante 3 a 5 mm após o ápice ou colocando um implante de maior diâmetro. Dentes multirradiculados deveriam ser seccionados antes da extração e o implante colocado no septo inter-radicular. Os implantes imediatos deveriam



ser colocados o mais próximo possível do nível da crista óssea alveolar (0 a 3 mm), visando uma melhor estética. Não houve diferenças quanto ao formato do implante utilizado quanto às taxas de sucesso, os autores também não encontraram na literatura superioridade entre materiais para enxerto (osso homólogo desmineralizado, desidratado e congelado - DFDBA, osso autólogo ou hidroxiapatita) para preenchimento do espaço entre o implante e as paredes do alvéolo, nem indicaram este procedimento como necessário. Com base na literatura consultada, concluíram que o uso de barreiras não implicaria em melhores resultados, ao contrário, a exposição da barreira poderia causar complicações indesejáveis. A necessidade de coaptação dos bordos do retalho também foi questionada, uma vez que os autores não encontraram diferenças entre as taxas de sucesso para implantes imediatos recobertos ou não. Ainda assim, alguns procedimentos foram sugeridos a fim de solucionar o problema: incisões relaxantes verticais e liberação do periósteo; rotação de retalho vestibular; enxerto de tecido conjuntivo ou enxerto gengival. Próteses provisórias deveriam ser utilizadas apenas duas semanas após a implantação. Clinicamente a taxa de sucesso dos implantes imediatos foi estabelecida em torno de 93,9 a 100%, comparável com os implantes tardios. Histologicamente tanto o implante colocado em locais reparados ou em alvéolos pós-extração demonstraram em torno de 50 a 80% de contato entre tecido ósseo e a superfície do implante.

NIR-HADAR *et al.* (1998)<sup>34</sup>, avaliaram 21 implantes dentais de titânio colocados em 14 indivíduos seis a oito semanas após a extração dental (implante mediato). Segundo os autores, a colocação de implantes mediatos facilitaria a eliminação de processos infecciosos associados, favoreceria o desenvolvimento de uma atividade osteoblástica máxima e permitiria o reparo dos tecidos moles, favorecendo a coaptação inicial dos bordos

do retalho, simplificando procedimentos como colocação de enxertos ou barreiras. Os implantes foram colocados sem a utilização de barreiras ou enxertos de qualquer natureza. Os autores concluíram que o atraso na colocação de implantes imediatos (implantes mediatos) possuía um bom prognóstico a curto prazo, com regeneração óssea ocorrendo ao redor do implante sem o uso de técnicas regenerativas.

WILSON Jr. *et al.* (1998)<sup>49</sup> removeram biópsias de um voluntário humano com 5 implantes dentais com revestimento de *plasma-spray* de titânio seis meses após a sua colocação. Quatro implantes testes foram colocados em alvéolos imediatamente após a extração dental, enquanto o quinto implante foi colocado em um local reparado e serviu como controle. Os autores concluíram que era possível ocorrer osseointegração em implantes recobertos com *plasma-spray* de titânio colocados em alvéolos pós-extração em humanos; e o componente horizontal do defeito ósseo periimplantar foi, aparentemente, o fator mais crítico relacionado com a quantidade final de contato osso/implante.

NOVAES Jr. *et al.* (1998)<sup>35</sup>, a fim de estudar o efeito da presença de infecções crônicas na colocação de implantes imediatos, induziram a formação de lesões periapicais nos pré-molares de quatro cães, deixando os contralaterais como controles. Nove meses após a indução das lesões periapicais, os dentes foram extraídos e implantes imediatamente colocados nos alvéolos. Concluiu-se que locais infectados, por exemplo aqueles com sinais de patologias periapicais, poderiam não ser uma contra-indicação para a colocação de implantes imediatos.

### **3-Técnicas Regenerativas usadas em Implantologia**

#### **3.1-Técnicas Regenerativas associadas a Implantes Tardios**

BECKER *et al.* (1990)<sup>7</sup> em estudo piloto, avaliaram a formação óssea em locais de deiscência associada a implantes dentais tratados com regeneração guiada em cães. Após 12 semanas para reparação alveolar, foram elevados retalhos mucoperiosteais e cada cão recebeu quatro implantes, dois de cada lado da mandíbula. Em seguida, defeitos de deiscência foram criados na face vestibular de cada implante. Um implante de cada lado foi recoberto pela barreira de politetrafluoretileno expandido (e-PTFE). Os resultados demonstraram que os princípios de regeneração tecidual guiada poderiam ser aplicados aos implantes dentais, sendo que a formação óssea era variada, mas clinicamente significativa.

CAUDILL & MEFFERT (1991)<sup>14</sup>, analisaram os efeitos do uso de barreiras de e-PTFE sobre a colocação de implantes dentais em alvéolos simulados em cães, considerando que em implantes imediatos colocados sem barreira haveria íntimo contato do tecido ósseo com a superfície do implante na porção mais apical, enquanto que, na porção coronária, não haveria osso em contato com o implante. Após nove semanas os achados sugeriram que a atividade de remodelação óssea ao redor de um implante com um espaço semelhante ao alvéolo dental em seu aspecto coronal pôde ser favorecida com a interposição de uma barreira de e-PTFE entre o osso e o retalho mucoso sobrejacente no momento da implantação.

ZABLOTSKY *et al.* (1991)<sup>52</sup> colocaram 56 implantes dentais de titânio em cães, metade deles recobertos por hidroxiapatita e a outra metade com superfície de titânio tratada com jato de areia. Os leitos preparados para receber os implantes foram modificados através da criação de defeitos do tipo deiscência. Metade dos defeitos foram tratados com uma barreira de politetrafluoretileno; os demais serviram como controle. Concluíram que a técnica de regeneração tecidual guiada era uma opção viável no tratamento de defeitos associados aos implantes dentais.

JOVANOVIC *et al.* (1992)<sup>27</sup>, partindo do princípio que a reabsorção alveolar após a exodontia pode resultar em redução da espessura e altura do rebordo remanescente, levando à presença de deiscências associadas à colocação dos implantes dentais, desenvolveram um estudo para avaliar o potencial regenerativo do tecido ósseo neste tipo de defeito. Implantes de titânio com roscas expostas foram recobertos por barreiras de e-PTFE completamente recobertas pelo retalho, isolando a superfície do implante das células do tecido mole, permitindo que células ósseas povoassem o implante, criando um ambiente isolado onde a osteogênese pôde ocorrer de maneira relativamente desimpedida. Frente aos resultados obtidos, os autores concluíram que a aplicação cirúrgica de barreiras de e-PTFE seria um método clínico viável para aumentar a formação óssea em defeitos associados aos implantes dentais.

### **3.2-Técnicas Regenerativas associadas a Implantes Imediatos**

TODESCAN Jr. *et al.* (1987)<sup>46</sup> desenvolveram modelo de estudo em pequenos animais para investigar materiais e desenho de implantes intencionando a substituição

imediate de dentes extraídos. Relataram então o efeito de materiais biológicos para enxerto, como osso mineralizado em pó, osso desmineralizado em pó, e colágeno sobre a reparação em implantes endósseos de liga porosa de cobalto-cromo colocados em alvéolos pós extração dental em ratos. Concluíram que o colágeno poderia ser um material mais efetivo na promoção de reparação óssea em implantes colocados em alvéolos imediatamente após a extração do que os outros materiais testados.

BECKER & BECKER (1990)<sup>4</sup> baseados na justificativa de que, se previsível, a técnica de colocação de implantes imediatos associada a procedimentos regenerativos poderia preservar tecido ósseo e diminuir o período desdentado do paciente, relataram sua experiência através de casos clínicos em que utilizaram a seguinte técnica: retalho mucoperiosteal, remoção dental com preservação do alvéolo, degranulação do alvéolo, preparação do alvéolo com brocas e coleta do tecido ósseo desgastado, colocação do implante dental. Se roscas ficassem expostas, a associação de um material para regeneração era considerada: o osso autólogo coletado era acomodado sobre as roscas e uma barreira de e-PTFE colocada sobre o implante. Realizava-se então sutura cuidadosa buscando o fechamento primário do retalho. A barreira ficava em posição até o segundo estágio cirúrgico, exceto quando havia exposição e infecção, sendo então removida precocemente. Os autores concluíram que os procedimentos regenerativos poderiam ser de grande valia na implantologia.

BECKER *et al.* (1991)<sup>8</sup> colocaram implantes dentais em alvéolos de cães imediatamente após a extração dental. Metade dos implantes foi isolada com barreiras de politetrafluoretileno sólido (PTFE) e a outra metade serviu como controle. Os autores

afirmaram que o objetivo da colocação de barreiras sobre implantes imediatos seria promover um espaço para a retenção e organização do coágulo sanguíneo. A exclusão dos tecidos epitelial e conjuntivo do retalho permitiu o preenchimento preferencial do espaço criado pela membrana por tecido ósseo; se o tecido conjuntivo invadissem esta área, a possibilidade de formação óssea ficaria diminuída. Os autores concluíram que os implantes recobertos por barreiras de PTFE tiveram regeneração óssea significativamente maior do que os implantes controles.

BECKER, *et al.* (1994)<sup>9</sup> conduziram um estudo multicêntrico a fim de determinar a previsibilidade dos implantes imediatos recobertos com barreiras de e-PTFE. Quarenta e nove pacientes receberam implantes dentais de titânio colocados em alvéolos imediatamente após a extração dental. Os pacientes foram acompanhados durante um ano após a colocação de carga mastigatória sobre os implantes. A taxa de sucesso após um ano foi de 93,9 %. Os autores concluíram que as barreiras de e-PTFE promoveram formação de tecido ósseo clínica e estatisticamente superiores ao redor de implantes dentais imediatos; e que a retenção das barreiras até o segundo estágio cirúrgico aumentou a quantidade de tecido ósseo formada.

BECKER *et al.* (1994)<sup>6</sup> avaliaram o uso de enxerto ósseo autólogo na reparação de pequenos defeitos ósseos adjacentes a implantes dentais imediatos. Cinquenta e quatro implantes colocados consecutivamente em 30 pacientes foram avaliados. Fragmentos de tecido ósseo autólogo foram coletados de protuberâncias ou bordas ósseas adjacentes aos locais de extração dental. Os resultados obtidos indicaram que defeitos ósseos adjacentes a

implantes dentais imediatos enxertados com osso autólogo repararam com quantidades de tecido ósseo neoformado clinica e estatisticamente significativas.

LANDSBERG *et al.* (1994)<sup>28</sup> colocaram 32 implantes em alvéolos pós extração ou outros defeitos ósseos em 26 indivíduos. Osso homólogo desmineralizado desidratado congelado (DFDBA) misturado com tetraciclina foi condensado nos defeitos ósseos onde roscas dos implantes dentais de titânio ficaram expostas. Os implantes foram recobertos com barreiras de e-PTFE, que foram deixadas em posição por quatro a seis meses até o momento da reabertura para instalação do cicatrizador, exceto quando havia exposição da barreira, que era então removida prematuramente. Biópsias do osso regenerado foram colhidas em alguns indivíduos para exame histológico. Os autores perceberam que ao final do período de reparação (4 a 6 meses), a formação óssea era maior sob as barreiras que permaneceram até aquele momento do que nas áreas em que a barreira havia sido removida precocemente. Histologicamente os autores perceberam que o osso regenerado consistia em osso desvitalizado em contato com osso medular ou lamelar recém formado com pouco tecido conjuntivo ao seu redor. Os autores concluíram que o DFDBA era capaz de promover a formação óssea ao redor dos implantes dentais se a completa coaptação do retalho e a permanência da barreira até o final do período de reparo fossem obtidas.

GHER *et al.* (1994)<sup>20</sup> avaliaram a formação óssea e a osseointegração de 43 implantes revestidos com hidroxiapatita ou com *plasma-spray* de titânio colocados em alvéolos imediatamente após a extração dental em 36 indivíduos. Doze dos implantes recobertos com *plasma-spray* de titânio e 10 dos recobertos com hidroxiapatita receberam enxerto de DFDBA e foram recobertos com barreira. Os 11 implantes recobertos com

*plasma-spray* e os 10 com hidroxiapatita restantes, foram apenas recobertos com a barreira, sem receber enxerto ósseo. As estruturas ósseas foram medidas no momento da inserção dos implantes e após seis meses de reparação. Após este período os autores concluíram que a combinação do DFDBA com barreiras promoveu maior formação óssea do que as barreiras utilizadas sozinhas; a exposição da barreira estava associada à contaminação e inflamação e, assim, a uma maior perda óssea. Não houve diferenças entre os implantes recobertos com *plasma-spray* ou com hidroxiapatita para qualquer parâmetro testado.

BECKER *et al.* (1995)<sup>10</sup> avaliaram o potencial osteoindutor do enxerto ósseo heterólogo desmineralizado desidratado congelado (DFDB) em defeitos ósseos adjacentes a implantes dentais imediatos em cães. Dois implantes dentais de titânio permaneceram como controles não tratados, dois foram recobertos com barreiras de e-PTFE, dois receberam enxerto ósseo autólogo e foram recobertos com barreiras de e-PTFE e seis receberam enxerto de DFDB e foram recobertos com barreiras de e-PTFE. Após 12 semanas, foram obtidas medidas clínicas e histológicas e os autores concluíram que as barreiras de e-PTFE sozinhas ou associadas ao enxerto ósseo autólogo produziram os melhores resultados clínicos e histológicos, enquanto o DFDB não pareceu induzir a formação óssea em qualquer um dos espécimes examinados.

HENRY *et al.* (1997)<sup>24</sup> estudaram a formação óssea em defeitos adjacentes a implantes dentais imediatos que receberam carga imediata em cães. Vinte e quatro implantes foram colocados em alvéolos imediatamente após a extração dental; dezoito deles receberam conexão protética e foram imediatamente colocados em função, enquanto os seis implantes remanescentes serviram como controle e foram recobertos com o retalho.



No momento da colocação, áreas de deiscência óssea foram criadas adjacentes a doze implantes; seis deles foram recobertos com barreiras de e-PTFE e seis receberam enxerto ósseo autólogo e foram recobertos com barreiras de e-PTFE. As avaliações clínicas e radiográficas demonstraram que todos os implantes atingiram osseointegração funcional. Os locais que receberam barreiras de e-PTFE demonstraram a maior variação de resultados, em função da exposição das barreiras. Após 16 semanas de estudo, a análise histomorfométrica demonstrou contato direto osso/implante para todos os espécimes, apesar da porcentagem de contato variar consideravelmente. Os autores concluíram que a qualidade de osseointegração pode ser menos favorável do que os resultados clínico e radiográfico poderiam sugerir.

### **3.3-Fatores de Crescimento**

#### **3.3.1-*In Vitro***

Entre os fatores de crescimento já testados em implantologia estão o fator de crescimento semelhante à insulina -1 (IGF-1), o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e as proteínas ósseas morfogenéticas (BMP).

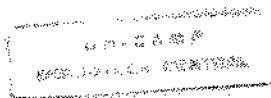
O PDGF é um fator de competência, o principal mitógeno para as células de origem mesodérmica. Existe na natureza como proteína dimérica de 30 kDa, formada a partir de cadeias polipeptídicas tipo A ou B, que se unem através de pontes dissulfídicas, podendo aparecer *in vivo* tanto como homodímero (PDGF-AA ou -BB), quanto heterodímero (PDGF-AB) (WESTWERMARK, 1990)<sup>48</sup>. *In vitro* a isoforma PDGF-BB demonstrou ser a mais potente na estimulação tanto da quimiotaxia quanto da proliferação celular (BOYAN

*et al.*, 1994)<sup>11</sup>. O IGF-1 é um fator de progressão, importante regulador do metabolismo das células ósseas (GIANNOBILE *et al.*, 1997<sup>21</sup>); demonstrou *in vitro* efeito mitogênico e quimiotático tão potente quanto o PDGF, em concentrações bem mais altas (MATSUDA *et al.*, 1992<sup>32</sup>). Quando utilizados associados, demonstraram efeito sinérgico sobre a quimiotaxia, proliferação celular e síntese protéica (MATSUDA *et al.*, 1992<sup>32</sup>; GIANNOBILE *et al.*, 1997<sup>21</sup>). PFEILSCHIFTER *et al.*<sup>37</sup> estudaram os efeitos do PDGF e do IGF-1 sobre o crescimento das células ósseas *in vitro* e concluíram que eram capazes de estimular a aposição óssea de maneira dose-dependente sem modificar o padrão de aposição. No mesmo estudo, ficou estabelecido que o PDGF estimulava a proliferação das células precursoras dos osteoblastos.

As proteínas ósseas morfogenéticas (BMP) compreendem outro grupo de fatores de crescimento promissores em implantologia, uma visão abrangente de sua atuação sobre o tecido ósseo pode ser encontrada no artigo desenvolvido por WOZNEY, 1995<sup>50</sup>. As BMP mais utilizadas nos estudos conduzidos até o momento foram a proteína óssea morfogenética -2 (BMP-2) e a proteína osteogênica-1 (OP-1, uma fração da proteína óssea morfogenética -7, a BMP-7).

### **3.3.2-Avaliações da Associação Fatores de Crescimento/Implantes Dentais em Modelos Animais.**

LYNCH *et al.* (1991)<sup>30</sup> avaliaram em cães os efeitos da reparação óssea inicial ao redor de implantes de titânio colocados com ou sem a aplicação concomitante de uma combinação de PDGF e IGF-1. Os achados após 7 e 21 dias sugeriram que a combinação



PDGF/IGF-1 poderia estimular a formação óssea ao redor de implantes de titânio nos períodos iniciais da reparação óssea.

BECKER *et al.* (1992)<sup>5</sup> compararam a promoção óssea em defeitos ósseos do tipo deiscência na vestibular de implantes imediatos em cães que foram tratados com barreiras de e-PTFE apenas ou combinadas com enxerto de DFDB ou com uma combinação de PDGF e IGF-1. Após 18 semanas, clínica, histológica e histometricamente os resultados foram significativamente superiores para os grupos que receberam barreira apenas ou associada à combinação PDGF/IGF-1. Histologicamente a formação e maturação óssea foram significativamente maiores para o grupo que recebeu barreiras com PDGF/IGF-1. Os autores questionaram o uso de DFDB e sugeriram o uso de barreiras isoladas ou associadas ao PDGF/IGF-1 como método potencial na promoção de formação óssea ao redor de implantes dentais.

RUTHEFORD *et al.* (1992)<sup>39</sup> avaliaram, em macacos, a combinação de proteína osteogênica-1 (OP-1) com matriz de colágeno ósseo associada à colocação de implantes dentais de titânio. Após três semanas, a proteína osteogênica em colágeno induziu a formação de novo osso em íntima aposição aos implantes de titânio em todos os espécimes. A formação óssea nos sítios controle limitou-se às paredes dos alvéolos, sem proximidade da superfície do implante. Esse estudo foi a primeira demonstração da indução terapêutica de formação óssea em íntima aposição à superfície do implante.

YAN *et al.* (1994)<sup>51</sup> avaliaram a neoformação óssea frente à utilização do complexo BMP bovina/titânio em cães, nos períodos de duas, quatro, oito e 12 semanas após a

colocação dos implantes. Os resultados do estudo indicaram que a osseointegração poderia ser estimulada pela indução óssea através do uso da BMP.

COOK *et al.* (1995)<sup>17</sup> avaliaram em cães a eficácia da proteína osteogênica-1 recombinante humana (rhOP-1) na aceleração da reparação em alvéolos dentais pós extração e na estimulação da osseointegração de implantes dentais. Os resultados deste estudo demonstraram que a formação de novo osso poderia ser induzida ao redor e adjacente a implantes dentais colocados em alvéolos pós extração com o uso de uma proteína osteoindutora produzida através da técnica do DNA recombinante.

HANISCH *et al.* (1997)<sup>23</sup> avaliaram, em macacos, a formação óssea e a osseointegração usando implantes dentais de titânio colocados no espaço subantral após implantação cirúrgica de proteína óssea morfogenética-2 recombinante humana (rhBMP-2). O estudo forneceu evidências de considerável ganho ósseo vertical no espaço subantral após implantação cirúrgica de rhBMP-2, permitindo a colocação de implantes dentais. Além disso, o osso neoformado parecia de qualidade similar e adequado para osseointegração tanto quanto o osso residual no modelo primata não humano. Assim, a implantação cirúrgica de rhBMP-2 demonstrou ter utilidade clínica e fornecer uma alternativa realista aos enxertos de osso autólogo nos procedimentos de levantamento de seio maxilar.

SIGURDSSON *et al.* (1997)<sup>44</sup> analisaram, em cães, a regeneração óssea e osseointegração induzidas pela utilização de rhBMP-2 em defeitos periimplantares horizontais supraalveolares. Após 16 semanas, os resultados sugeriram que houve grande

potencial para a indução de regeneração óssea e osseointegração com o uso de rhBMP-2 no modelo de defeito cirúrgico utilizado.

COCHRAN *et al.* (1997)<sup>16</sup> usaram a rhBMP-2 em dois veículos diferentes (colágeno ou ácido polilático/glicólico) na promoção de regeneração óssea ao redor de implantes com defeitos ósseos circunferenciais em cães. Metade dos implantes com rhBMP-2 e metade dos controles receberam uma barreira não absorvível (e-PTFE) sobre os defeitos. Os resultados encontrados sugeriram que a rhBMP-2 poderia estimular significativamente a formação e maturação óssea ao redor de implantes dentais endósseos, principalmente se associada a barreiras; e que estes eventos seriam tempo-dependentes.

### **3.3.3-Avaliação da Associação Fatores de Crescimento/Implantes Dentais em humanos**

SAILER & KOLB (1994)<sup>40</sup> relataram sua experiência com a utilização do complexo de BMP bovina em 271 procedimentos de face e crânio em 145 pacientes. Descreveram reconstruções pré protéticas maiores utilizando enxertos ósseos do ilíaco e colocação de implantes parafusados de titânio. Todos os pacientes eram exemplos de condições de comprometimento ósseo ou de tecidos moles e não poderiam ser considerados indicações rotineiras para as operações realizadas. Nos quatro casos apresentados, um ou mais pré requisitos importantes estavam ausentes e em três deles os implantes foram colocados parcialmente em osso autólogo transplantado em reconstruções de mandíbula do tipo sanduíche ou *inlay*. Ou seja, estes implantes estavam rodeados por osso de vitalidade reduzida. Para auxiliar a neoformação óssea nestes casos, foi aplicada a mistura de matriz

óssea humana granular (feita de osso femural desmineralizado) e BMP em forma de pasta contendo 1mg por cm<sup>3</sup>. Os implantes mais críticos osteointegraram após 6 a 8,5 meses como julgado pelo exame clínico e imagens de tomografia computadorizada. Mesmo em um dos casos, em que houve infecção ao redor de dois implantes, com osteólise, foi realizado um segundo tempo cirúrgico, nova aplicação de BMP e os implantes osteointegraram após 10,5 meses, como mostrou a imagem de tomografia computadorizada. Estes resultados demonstraram, em humanos, a eficácia das preparações de BMP purificadas, concentradas, na indução de formação óssea mesmo em áreas de implantes aparentemente perdidos.

## **PROPOSIÇÃO**

O objetivo deste estudo foi avaliar histometricamente, em cães, o efeito da combinação do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) frente à colocação de implantes dentais imediatos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### 1. Seleção dos animais:

Oito cães sem raça definida, adultos, com idade em torno de dois anos, pesando em média 28 Kg (20 a 33 Kg), apresentando boa saúde geral e dentição completa foram utilizados neste estudo. Foram submetidos a tratamento profilático, incluindo vacinação, dieta e higiene, de acordo com a orientação do biotério central da UNICAMP.

### 2. Anestesia:

Os cães foram sedados com injeção intramuscular de 1,0 ml/ 10 Kg de peso corporal de cloridrato de acepromazina\*. A anestesia geral foi atingida com a administração de 1,0 ml de solução de Tiopental sódico† a 2,5% por Kg de peso corporal intravenoso, complementada com anestesia local com cloridrato de lidocaína‡ a 2% (LYNCH *et al.*, 1991<sup>30</sup>). A via intravenosa foi mantida com solução fisiológica, possibilitando a complementação da anestesia e a hidratação do animal.

### 3. Procedimento cirúrgico:

Uma incisão intrasulcular foi realizada por vestibular e por lingual, estendendo-se da mesial do primeiro pré molar (P<sub>1</sub>) até mesial do primeiro molar (M<sub>1</sub>) inferiores direitos e esquerdos. Foi elevado um retalho de espessura total, e os pré-molares inferiores (P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub> e

---

\* Acepran<sup>®</sup>, UNIVET S.A., São Paulo, SP, Brasil.

† Tiopental<sup>®</sup>, Cristália produtos químicos e farmacêuticos Ltda., Itirapina, SP, Brasil.

‡ Xilocaína<sup>®</sup>, Merrel Lepetit Farmacêutica Ltda., Santo Amaro, SP, Brasil.



P<sub>4</sub>) bilaterais hemisseccionados até a bifurcação de suas raízes com o auxílio de brocas<sup>§</sup> em baixa rotação e irrigação com solução fisiológica (figura 1). As raízes mesial e distal foram removidas separadamente (BECKER *et al.*, 1995<sup>10</sup>) e os alvéolos curetados. Os alvéolos foram preparados de acordo com as recomendações do fabricante para a colocação dos implantes<sup>\*\*</sup> rosqueáveis com medidas de 3,75 mm de diâmetro por 8,5 mm de comprimento. Uma vez inseridos, os implantes ocupavam todo o espaço horizontal do alvéolo (NOVAES Jr. *et al.*, 1998<sup>35</sup>), apresentando boa estabilidade inicial.



**Figura 1:** Retalho mucoperiosteal elevado e pré-molares (P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>) inferiores seccionados.

<sup>§</sup> Carbide FG 701 – SS White Artigos Dentários Ltda., Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>\*\*</sup> Núcleo de Apoio à Pesquisa em Implantes Odontológicos (NAPIO), Bauru, SP, Brasil.

#### 4. Fatores de Crescimento:

Foram utilizados o fator de crescimento derivado de plaquetas, em sua forma homodimérica -BB (PDGF<sup>††</sup>) e o fator de crescimento semelhante à insulina -1 (IGF-1<sup>††</sup>) (informações sobre os produtos na tabela 1).

**Tabela 1:** Informações do fabricante sobre os fatores de crescimento.

Características	IGF-1	PDGF
Isoforma	-	PDGF-BB
Origem	Recombinante humano	Recombinante humano
Expressão	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
Apresentação	Pó (50 µg/frasco)	Pó (10 µg/frasco)
Conservação	-20 °C	-20 °C
Reconstituição	0,2 µl HCl 10 mM, concentração de 0,5 a 2,0 mg/ml.	1 ml de HCl 4 mM com 0,1% de albumina sérica bovina

#### 5. Aplicação dos Fatores de Crescimento:

Os fatores de crescimento reconstituídos foram incorporados ao veículo: 5 µg de cada fator por ml de gel de metilcelulose a 4%<sup>††</sup> e armazenados a 4°C.

Foram aleatoriamente escolhidos através de sorteio os lados teste e controle. Cada cão recebeu quatro implantes, dois de cada lado da mandíbula, nos alvéolos das raízes mesiais de P<sub>3</sub> e P<sub>4</sub> (BECKER *et al.*, 1995<sup>10</sup>), de acordo com o seguinte plano:

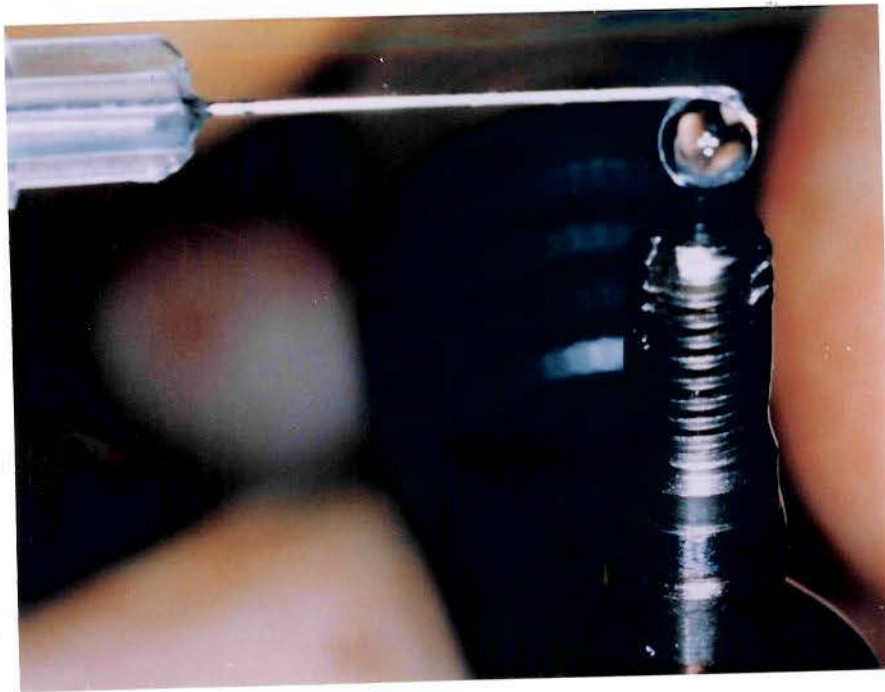
**Lado Teste:** foram colocados dois implantes recobertos por 0,10 ml de gel de metilcelulose a 4% contendo 5 µg de cada um dos fatores de crescimento: PDGF-BB e IGF-

<sup>††</sup> Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EUA.

<sup>††</sup>Methocel<sup>®</sup> - Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EUA.

1 (BECKER *et al.*, 1992<sup>5</sup>), aplicado com seringa de 1ml e agulha para insulina (LYNCH *et al.*, 1991<sup>30</sup>) (figura 2).

**Lado Controle:** foram colocados dois implantes recobertos por 0,10 ml de gel de metilcelulose a 4%, sem a combinação de fatores de crescimento, aplicado da mesma maneira .



**Figura 2:** Aplicação do gel sobre a superfície do implante e imediata inserção deste no alvéolo preparado.

Os implantes foram vedados pelo parafuso de cobertura (figura 3), os retalhos reposicionados e suturados com fio absorvível (Vicryl 5-0<sup>§§</sup>) com pontos interrompidos simples (figura 4).

No pós operatório imediato, os cães receberam antibiótico por via intramuscular<sup>\*\*\*</sup>. Nos primeiros quinze dias após a cirurgia os cães receberam alimentação macia<sup>†††</sup> (BECKER *et al.*, 1992<sup>5</sup>), depois retomaram sua dieta normal. Os cães foram examinados quinzenalmente, a fim de verificar as áreas cirúrgicas quanto a exposição dos parafusos, gengivite e infecção (LABLOTSKY *et al.*, 1991<sup>52</sup>; BECKER *et al.*, 1995<sup>10</sup>).

#### **6. Administração da calceína<sup>†††</sup>:**

A fim de marcar o tecido ósseo neoformado, todos os animais receberam via intramuscular 20mg/Kg de peso corporal de uma solução de calceína verde a 2% em solução fisiológica (OGURA *et al.*, 1991<sup>36</sup>; HAIDER *et al.*, 1993<sup>22</sup>), de acordo com o seguinte esquema:

Grupo A (3 cães): Após a cirurgia (dia 0), dias 7 e 15.

Grupo B (3 cães): Dias 0, 15, 30 e 45.

Grupo C (2 cães): Dias 0, 45, 60 e 75.

---

<sup>§§</sup> Ethicon, Johnsons do Brasil SA, São José dos Campos, SP, Brasil.

<sup>\*\*\*</sup> Pentabiótico pequeno porte - Laboratórios Wyeth-Whitehall Ltda, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>†††</sup> Pedigree - Éffem Indústria Alimentícia Ltda., Mogi Mirim, SP, Brasil.

<sup>†††</sup> Merck S.A. Indústrias Químicas, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.





**Figura 3:** Implantes colocados nos alvéolos mesiais de P<sub>3</sub> e P<sub>4</sub> e vedados pelo parafuso de cobertura.

#### **7. Sacrifício dos cães e processamento histológico:**

Os cães foram sacrificados com indução de anestesia geral pelo procedimento descrito e injeção letal do anestésico, de acordo com o seguinte plano: Grupo A (3 cães) 3 semanas após a cirurgia para colocação dos implantes (21 dias - LYNCH *et al.*, 1991<sup>30</sup>; RUTHEFORD *et al.*, 1992<sup>39</sup>); Grupo B (3 cães) após 8 semanas (ZABLITSKY *et al.*, 1991<sup>52</sup>) e Grupo C (2 cães) após 12 semanas (ROBERTS, *et al.*, 1988<sup>38</sup>; BECKER *et al.*, 1995<sup>10</sup>).



**Figura 4:** Rebordo alveolar mandibular apresentando retalho suturado com pontos interrompidos simples (Vicryl 5.0), imediatamente após a colocação dos implantes.

As mandíbulas foram removidas e os implantes e tecidos duros circundantes seccionados em blocos e colocados em formol neutro 4% por 24 horas. Após o processo de fixação e posterior lavagem com água destilada, os espécimes foram desidratados em solução de álcool etílico sob constante agitação.

A infiltração plástica foi realizada com misturas de glicolmetacrilato (Technovit 7200 VLC)<sup>§§§</sup> e álcool etílico, seguindo variações gradativas, finalizando com duas infiltrações de

---

<sup>§§§</sup> Kulzer, Wehrheim, Alemanha.



glicolmetacrilato puro, sob agitação constante. Após a infiltração plástica os espécimes foram incluídos em resina e polimerizados. Os blocos de resina foram, então, seccionados de acordo com o método descrito por DONATH & BREUNER (1982)<sup>18</sup>, através do qual se obtiveram secções de 50 µm de espessura.

Ao final deste processo os espécimens foram examinados em microscópio de fluorescência com o objetivo de determinar diferenças na intensidade da marcação pela calceína do tecido ósseo neoformado com ou sem os fatores de crescimento nos diferentes tempos experimentais. As imagens foram capturadas e analisadas com o programa Corel Photo Paint 8.0<sup>\*\*\*\*</sup>, para a variável intensidade média da marcação do tecido ósseo neoformado, medida em escala de cinzas onde 0 é preto e 255 é branco, com contraste e brilho padronizados.

Uma vez obtidas as imagens da marcação óssea, as secções foram coradas com solução de azul de toluidina para a avaliação histométrica.

### **8. Avaliação Histométrica:**

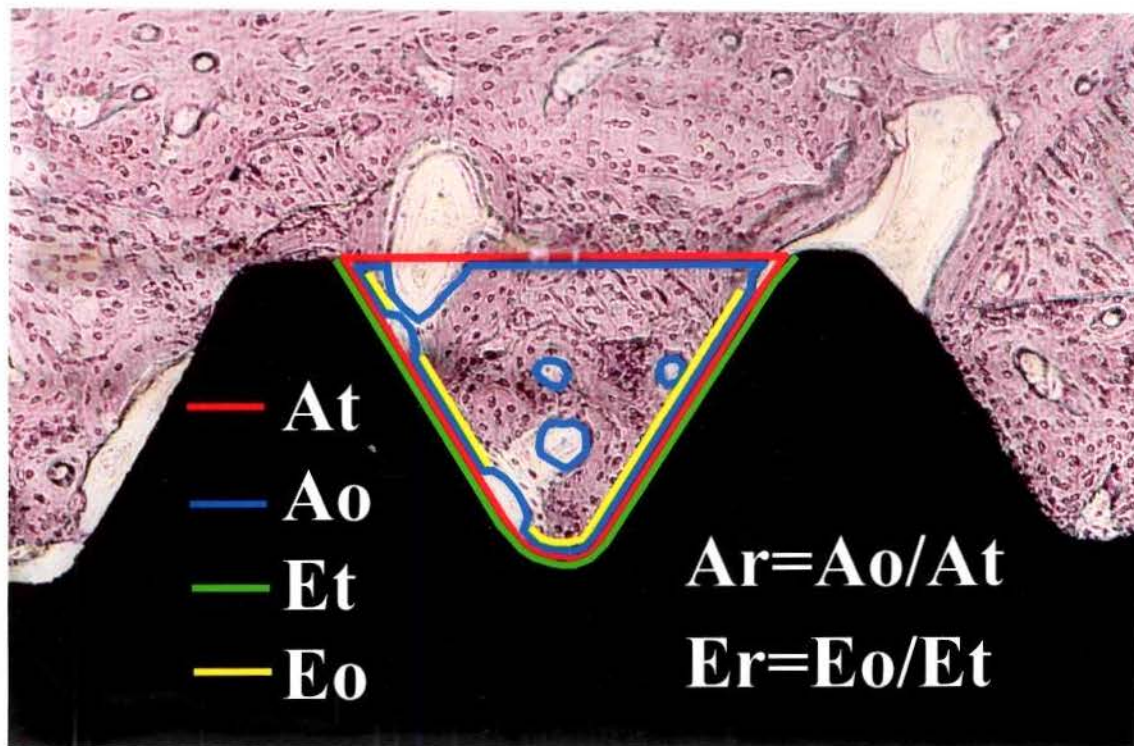
Para a análise histométrica, cada lâmina contendo uma secção do implante e tecido duro não descalcificado circundante foi observada em microscópio óptico. Através da utilização do programa de análise de imagens KS 400 2.0<sup>†††</sup>, foram avaliadas todas as roscas dos lados direito e esquerdo, em seguida uma média por implante foi obtida para as seguintes variáveis (figura 5):

---

<sup>\*\*\*\*</sup> Corel Corporation, Seattle, WA, USA.

<sup>†††</sup> Kontron Electronics, Munique, Alemanha.

- 1) Área relativa de tecido ósseo por rosca do implante, obtida dividindo-se a área média de tecido ósseo presente nas roscas pela área total média das roscas do implante (SENNERBY *et al.*, 1992<sup>42</sup>).
- 2) Extensão relativa do tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante, calculada dividindo-se o comprimento do contato ósseo médio por rosca pelo comprimento médio das roscas do implante. (LYNCH *et al.*, 1991<sup>30</sup>).



**Figura 5:** Representação dos parâmetros histométricos avaliados, onde **At** é a área total da rosca, **Ao** é a área de tecido ósseo por rosca e **Ar** é a área relativa de tecido ósseo por rosca do implante; e onde **Et** é a extensão total da rosca, **Eo** é a extensão de tecido ósseo



contato com a superfície do implante e  $Er$  é a extensão relativa de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante.

### **9. Análise Estatística:**

As médias obtidas foram comparadas estatisticamente pelo teste t de Student pareado ( $\alpha=0,05$ ) entre os grupos teste e controle em cada período experimental. Entre os tempos experimentais dentro dos grupos teste e controle as médias foram analisadas pelo teste ANOVA e, em caso de diferença estatística pelo teste Newman-Keuls ( $\alpha=0,05$ ).

## RESULTADOS

### 1. Área relativa de tecido ósseo por rosca do implante (figuras 6 a 11)

As médias e desvios padrão da área relativa de tecido ósseo por rosca do implante para os grupos teste e controle nos diferentes tempos experimentais estão expressos na tabela 2, e representados no gráfico 1.

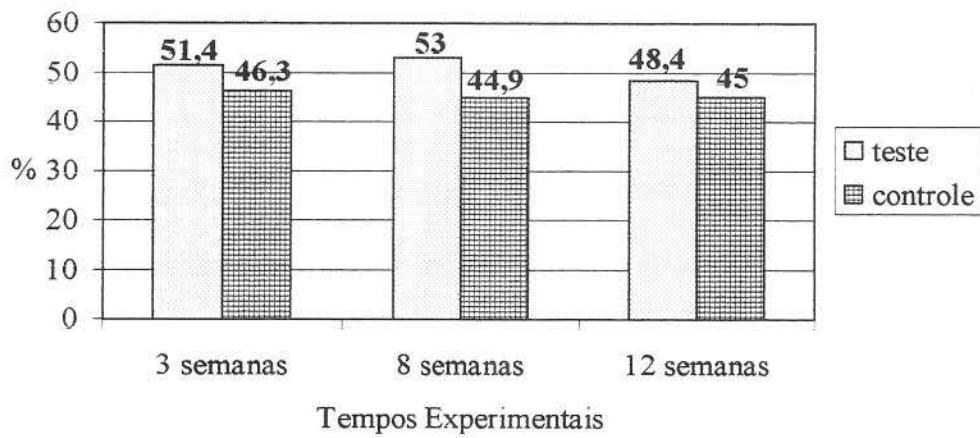
Não houve diferença estatística entre os grupos teste e controle em qualquer tempo experimental, analisados pelo teste t de Student ( $p > 0,05$ ). Em avaliação realizada intra grupos não houve diferença estatística entre os tempos experimentais (ANOVA,  $p > 0,05$ ).

**Tabela 2:** Médias e desvios padrão da área relativa de tecido ósseo por rosca do implante para os grupos teste e controle nos diferentes tempos experimentais.

Tempos experimentais	Teste	Controle
3 semanas	0,514 $\pm$ 0,121 aA	0,463 $\pm$ 0,059 a A
8 semanas	0,53 $\pm$ 0,25 aA	0,449 $\pm$ 0,207 aA
12 semanas	0,484 $\pm$ 0,102 aA	0,45 $\pm$ 0,132 aA

Médias seguidas de mesma letra minúscula nas linhas não diferem estatisticamente pelo teste t de Student ( $\alpha=0,05$ )

Médias seguidas de mesma letra maiúscula nas colunas não diferem estatisticamente pelo ANOVA ( $\alpha=0,05$ )



**Gráfico 1:** Porcentagens médias da área relativa de tecido ósseo por rosca do implante para os grupos teste e controle nos diferentes tempos experimentais.

## 2. Extensão relativa do tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante

(figuras 6 a 11)

As médias e desvios padrão da extensão relativa do tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante para os grupos teste e controle nos diferentes tempos experimentais estão expressos na tabela 3, e representados no gráfico 2.

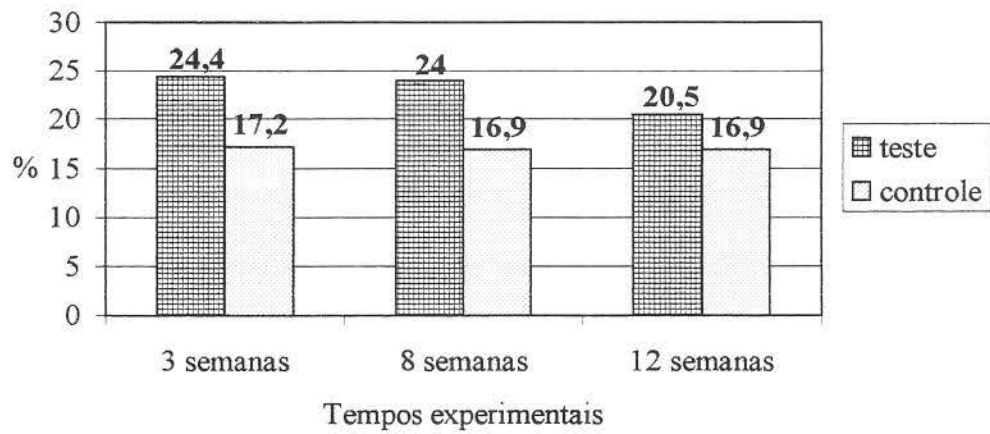
Houve diferença estatística significativa entre os grupos teste e controle para o tempo 3 semanas ( $p=0,0025$ ), mas não para os grupos 8 ( $p=0,066$ ) e 12 ( $p=0,65$ ) semanas, analisados pelo teste t de Student. Em avaliação realizada intra grupos não houve diferença estatística entre os tempos experimentais (ANOVA,  $p>0,05$ ).

**Tabela 3:** Médias e desvios padrão da extensão relativa de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante para os grupos teste e controle nos diferentes tempos experimentais.

Tempos experimentais	Teste	Controle
3 semanas	$0,244 \pm 0,137$ aA	$0,172 \pm 0,136$ bA
8 semanas	$0,24 \pm 0,219$ aA	$0,169 \pm 0,161$ aA
12 semanas	$0,205 \pm 0,072$ aA	$0,169 \pm 0,139$ aA

Médias seguidas de mesma letra minúscula nas linhas não diferem estatisticamente pelo teste t de Student ( $\alpha=0,05$ )

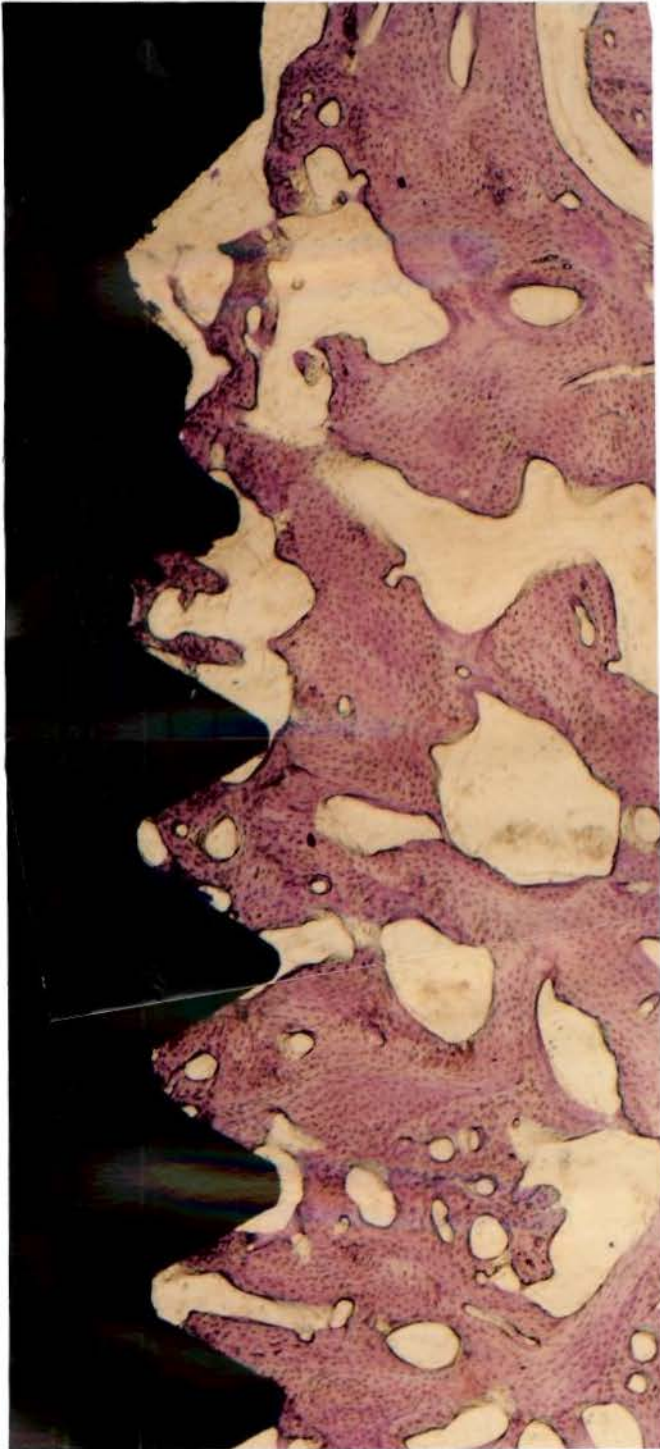
Médias seguidas de mesma letra maiúscula nas colunas não diferem estatisticamente pelo ANOVA ( $\alpha=0,05$ )



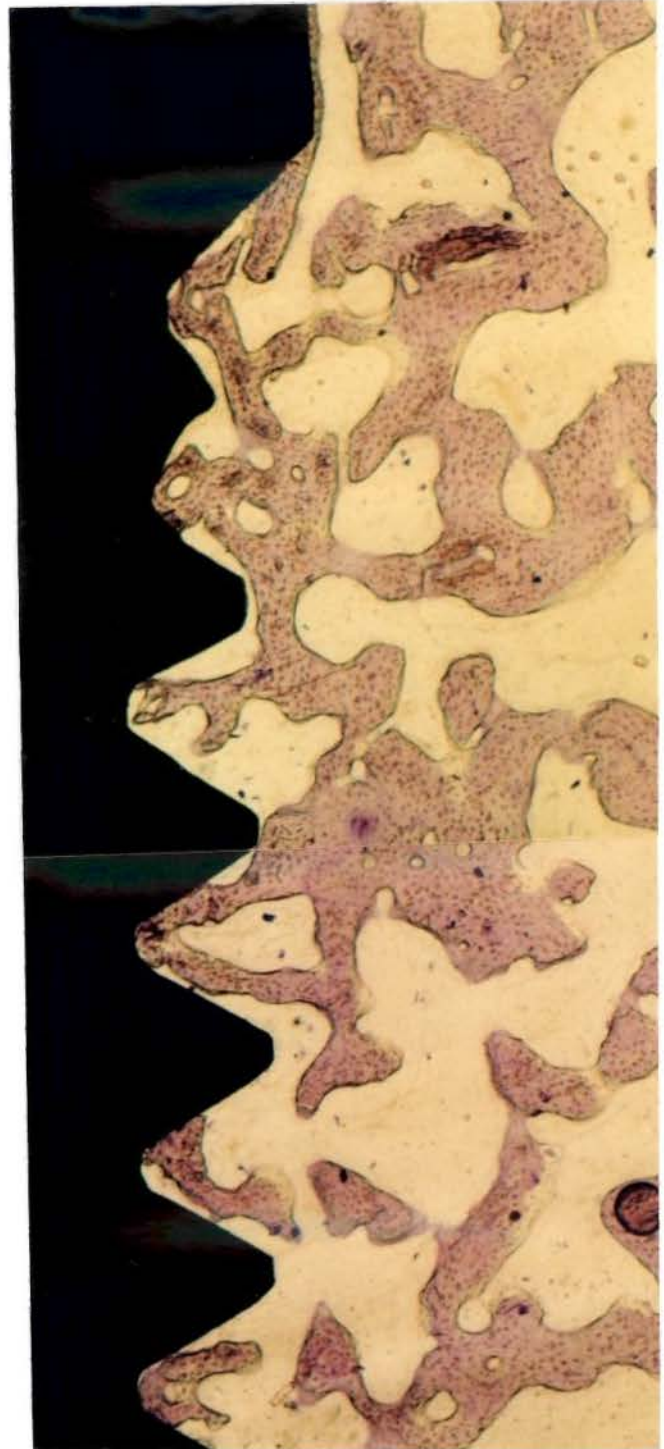
**Gráfico 2:** Porcentagens médias da extensão relativa de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante para os grupos teste e controle nos diferentes tempos experimentais.



Grupo Teste

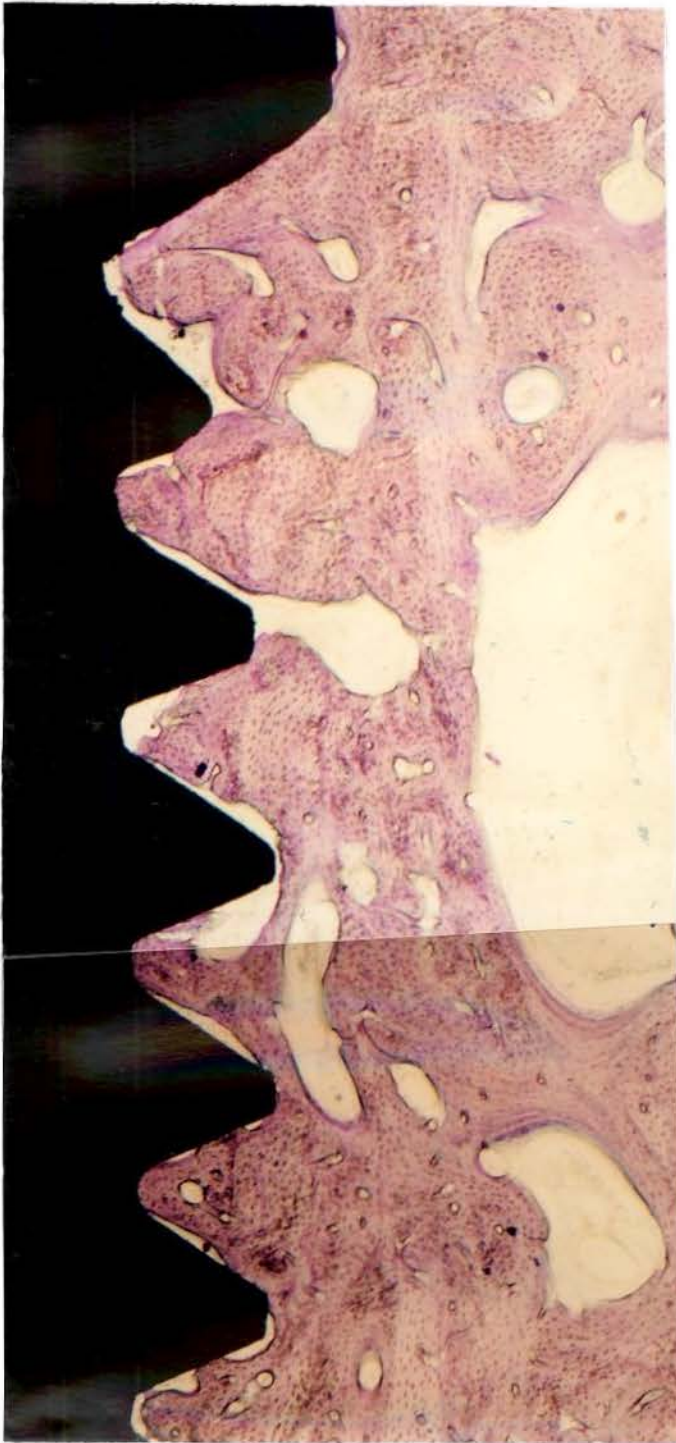


Grupo Controle

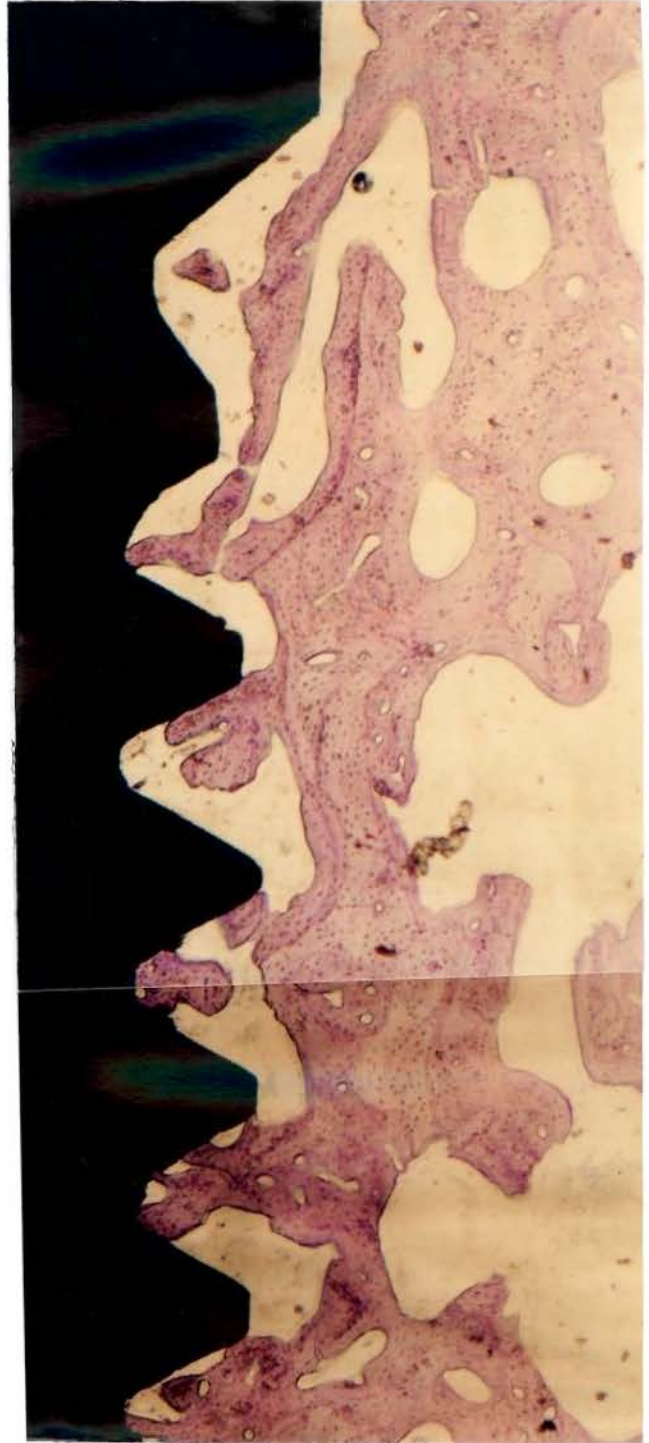


**Figuras 6 e 7:** Fotomicrografias dos terços superior e médio de implantes dos grupos teste e controle (3 semanas) ilustrando a adaptação do tecido ósseo às roscas do implante (azul de toluidina, aumento 60X).

Grupo Teste



Grupo Controle

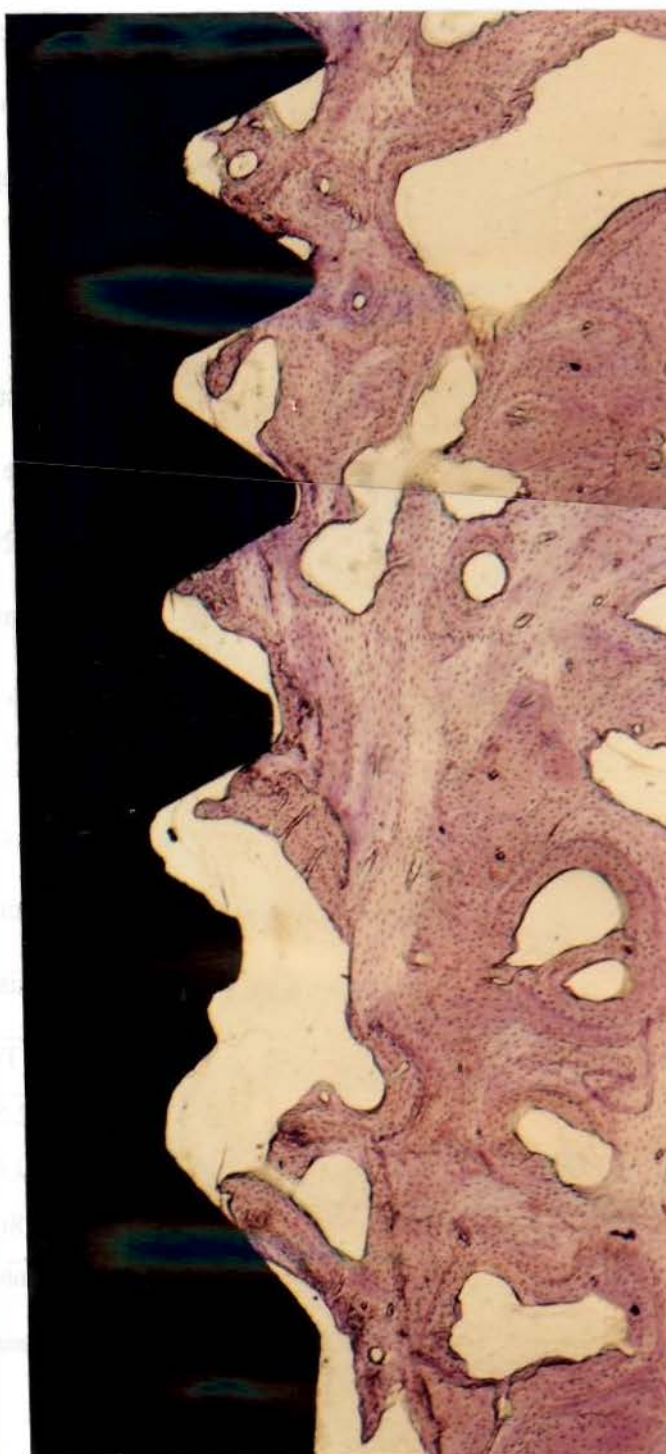
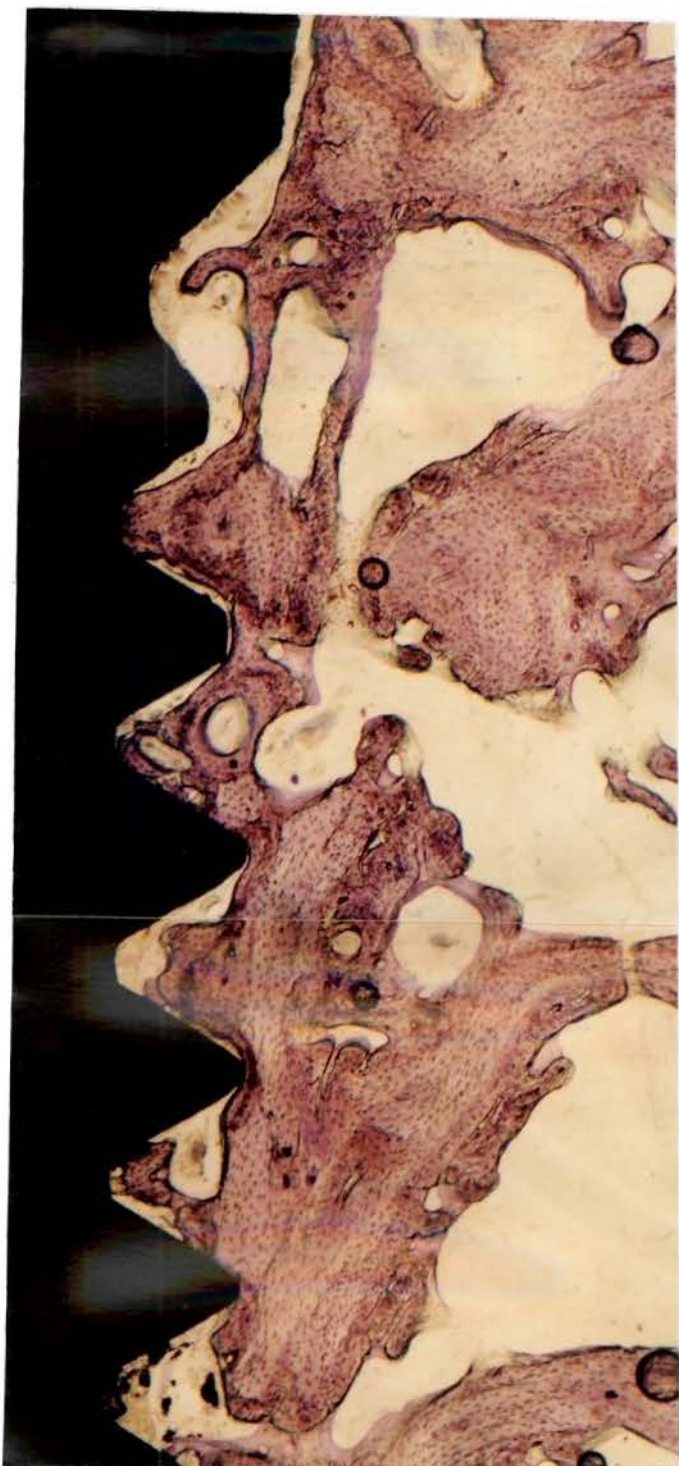


**Figuras 8 e 9:** Fotomicrografias dos terços superior e médio de implantes dos grupos teste e controle (8 semanas) ilustrando a adaptação do tecido ósseo às roscas do implante (azul de toluidina, aumento 60X).



Grupo Teste

Grupo Controle



**Figuras 10 e 11:** Fotomicrografias dos terços superior e médio de implantes dos grupos teste e controle (12 semanas) ilustrando a adaptação do tecido ósseo às roscas do implante (azul de toluidina, aumento 60X).



### 3. Intensidade da marcação do tecido ósseo neoformado (figuras 12 e 13)

As médias (em valores da escala de cinza, onde 0 é preto e 255 é branco) e desvios padrão de intensidade da marcação do tecido ósseo neoformado por rosca do implante para os grupos teste e controle nos diferentes tempos experimentais estão expressos na tabela 4, e representados no gráfico 3.

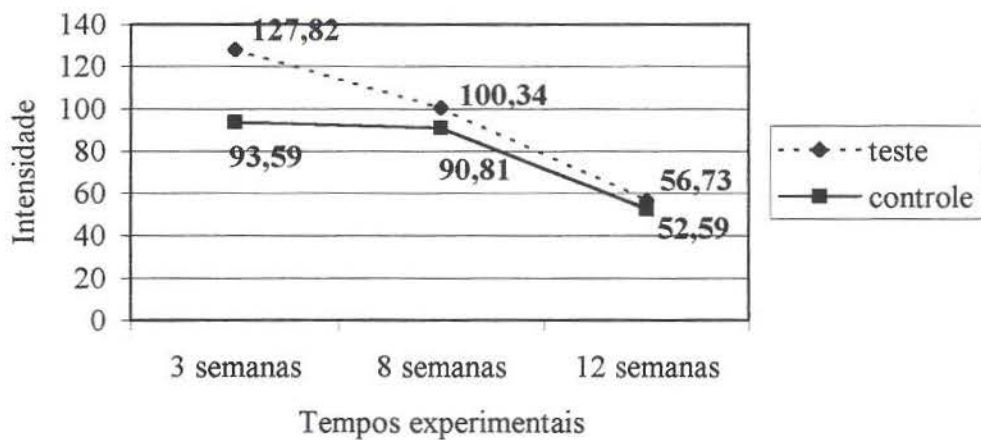
Não houve diferença estatística entre os grupos teste e controle para qualquer tempo experimental testado, analisados pelo teste t de Student ( $p > 0,05$ ). Houve diferença estatística significativa entre os tempos 3 e 12 semanas dentro do grupo teste verificado pela análise de variância ( $p = 0,017$ ) e teste Newman-Keuls ( $p < 0,05$ ), mas não entre 3 e 8, nem entre 8 e 12 semanas ( $p > 0,05$ ). Também não houve diferenças estatísticas entre os três tempos experimentais para o grupo controle, pela análise de variância (ANOVA,  $p > 0,05$ ).

**Tabela 4:** Médias (em valores da escala de cinzas, onde 0 é preto e 255 é branco) e desvios padrão da intensidade da marcação do tecido ósseo neoformado para os grupos teste e controle nos diferentes tempos experimentais

Tempos experimentais	Teste	Controle
3 semanas	127,82 ± 42,59 aA	93,59 ± 26,34 aA
8 semanas	100,34 ± 30,4 aAB	90,81 ± 40,18 aA
12 semanas	56,73 ± 12,86 aB	52,59 ± 6,98 aA

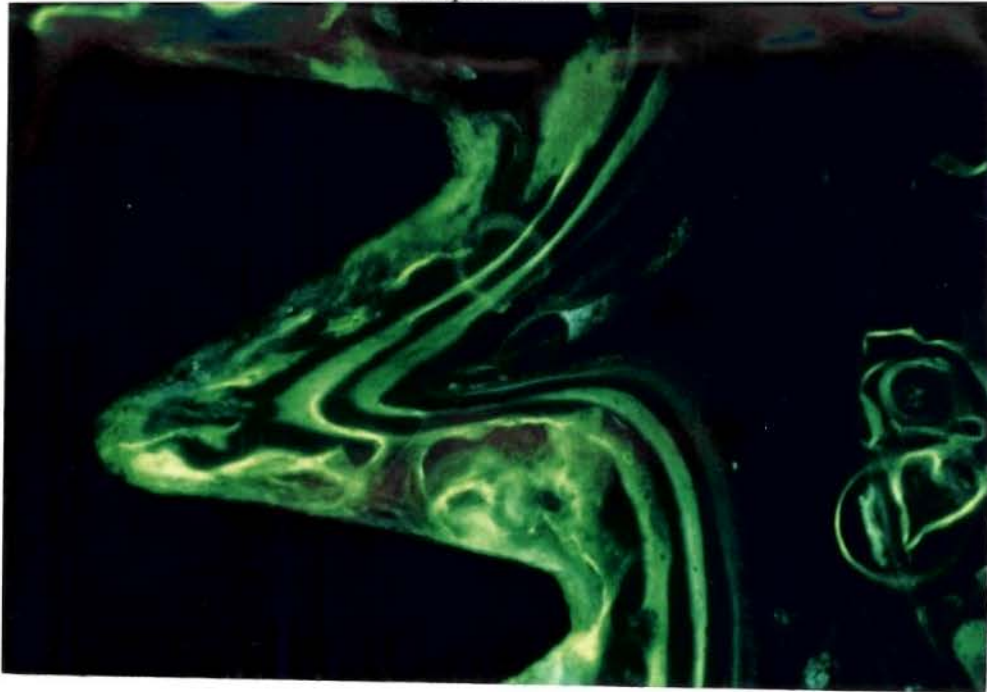
Médias seguidas de mesma letra minúscula nas linhas não diferem estatisticamente pelo teste t de Student ( $\alpha = 0,05$ )

Médias seguidas de mesma letra maiúscula nas colunas não diferem estatisticamente pelo ANOVA ( $\alpha = 0,05$ )

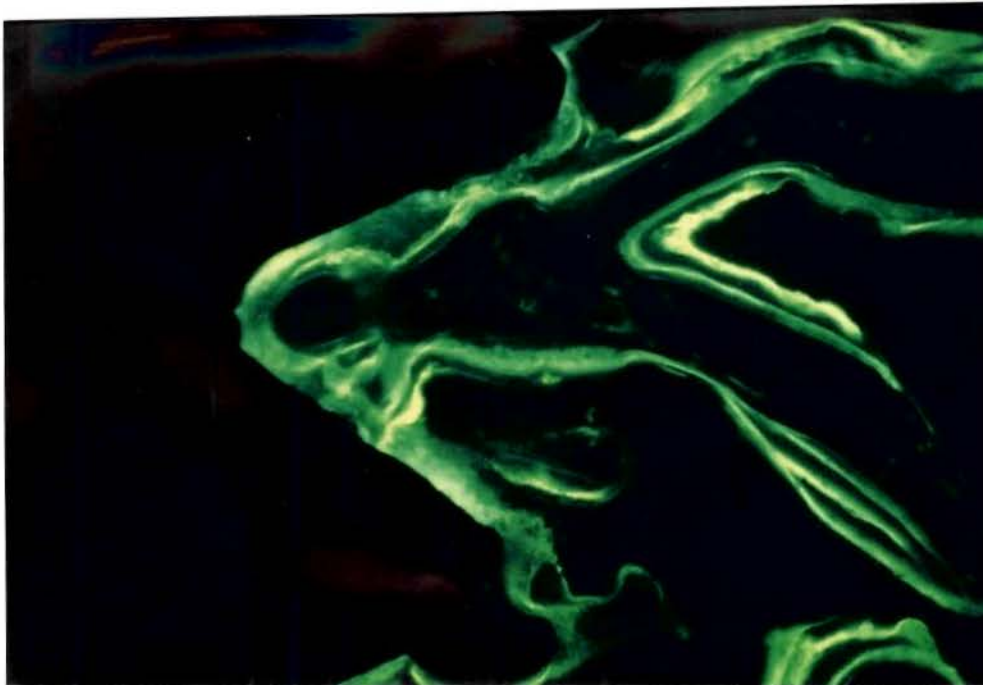


**Gráfico 3:** Médias (em valores da escala de cinza) da intensidade da marcação do tecido ósseo neoformado para os grupos teste e controle nos diferentes tempos experimentais.

Grupo Teste



Grupo controle



**Figuras 12 e 13:** Fotomicrografias de fluorescência das roscas de implantes dos grupos teste e controle (8 semanas) ilustrando a marcação pela calceína no tecido ósseo neoformado (aumento 120X).

## DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou histometricamente em cães o efeito de uma combinação do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) associada à colocação de implantes dentais imediatos, tratando-se do primeiro estudo a testar tal combinação de fatores de crescimento em diferentes tempos experimentais (3, 8 e 12 semanas), como sugerido por BECKER *et al.* (1992)<sup>5</sup>.

Para tanto, três parâmetros foram avaliados: a porcentagem da área de tecido ósseo por rosca do implante, a porcentagem de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante e a intensidade média de marcação do tecido ósseo neoformado por rosca do implante. A extensão de tecido ósseo em contato com o implante e a área de osso preenchendo as roscas do implante são parâmetros adequados para avaliar a reparação óssea ao redor dos implantes dentais (SENNERBY *et al.*, 1992<sup>42</sup>), uma vez que osseointegração pode ser definida como a aposição direta de osso viável sobre o implante dental (ADELL *et al.*, 1981<sup>1</sup>). Assim, quanto maior o contato, mais favorável o resultado clínico da colocação do implante.

É interessante salientar que, no presente estudo, o diâmetro dos implantes utilizados era suficiente para preencher todo o alvéolo, sem necessidade de ultrapassar o ápice para obter a estabilidade inicial (LAZZARA, 1989<sup>29</sup>; SCHWARTZ-ARAD & CHAUSHU, 1997<sup>41</sup>), diferindo da condição clínica observada quando implantes imediatos são colocados em alvéolos de seres humanos, quando a metade apical do implante fica em contato direto com o tecido ósseo e a parte mais coronária fica relativamente distante (CAUDILL & MEFFERT, 1991<sup>14</sup>). Assim, para os parâmetros testados todas as roscas foram avaliadas, sem haver a necessidade de separação em parte apical e coronal do implante. Segundo

NOVAES Jr. *et al.* (1998)<sup>35</sup>, esta situação já pode ser obtida na clínica com a utilização de implantes de maior diâmetro.

Para a variável área relativa de tecido ósseo por rosca do implante não houve diferença estatística significativa entre teste e controle para qualquer um dos tempos testados (51,4 e 46,3% em três semanas; 53 e 44,9% em oito semanas e 48,4 e 45% em 12 semanas para teste e controle, respectivamente,  $P > 0,05$ ). Estes resultados são de difícil comparação com estudos que utilizaram a mesma combinação de fatores de crescimento em implantes dentais, uma vez que não fizeram uso desta medida histométrica, utilizando metodologia bastante diversa: LYNCH *et al.* (1991)<sup>30</sup> avaliaram a associação PDGF e IGF-1 em implantes tardios e mediram a porcentagem de preenchimento ósseo da área periimplantar (39 e 29% após 7 dias e 80 e 53,2% após 21 dias para grupos teste e controle, respectivamente) porém utilizaram implantes justapostos. Já BECKER *et al.* (1992)<sup>5</sup> utilizaram implantes rosqueáveis, mas criaram um defeito do tipo deiscência na face vestibular dos alvéolos dos cães previamente à colocação dos implantes, e obtiveram após 18 semanas de reparação 29,67% de preenchimento do defeito em área com tecido ósseo para o grupo tratado com barreiras contra 56,15% dos tratados com barreiras e combinação PDGF/IGF-1.

Os resultados obtidos no presente estudo para a variável área relativa de tecido ósseo por rosca do implante diferiram de HENRY *et al.* (1997)<sup>24</sup>, que encontraram cerca de 70% de preenchimento ósseo da área das roscas de implantes imediatos sem carga protética após 12 semanas de reparação em cães.

Para a variável extensão relativa de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante, encontrou-se no presente estudo diferença estatística significativa entre os grupos teste e controle (24,4% e 17,2% respectivamente,  $P = 0,0025$ ) para o tempo

experimental 3 semanas, mas não em 8 e 12 semanas, o que discorda dos achados de LYNCH *et al.* (1991)<sup>30</sup>, que para a variável extensão do contato tecido ósseo/superfície do implante encontraram diferença estatística apenas para o tempo 7 dias (teste 19,6% e controle 8,5%), mas não para 21 dias (3 semanas: 27% teste e 24% controle). Mas está em concordância com os achados de RUTHEFORD *et al.* (1992)<sup>39</sup>, que encontraram após 3 semanas contato tecido ósseo/superfície do implante dental significativamente maior com a utilização de OP-1 em implantes imediatos.

BECKER *et al.* (1992)<sup>5</sup>, em defeitos de deiscência em implantes imediatos em cães, encontraram extensão de tecido ósseo em contato com a superfície do implante estatisticamente superior quando utilizaram barreiras com PDGF/IGF-1 do que apenas barreiras após 18 semanas, enquanto no presente estudo, em períodos mais avançados da reparação óssea (8 e 12 semanas) não se encontrou diferença entre teste e controle. O que concorda com COOK *et al.* (1995)<sup>17</sup>, que testando OP-1 associada a implantes imediatos de titânio ou revestidos por hidroxiapatita, não encontraram diferença estatística para implantes que receberam a OP-1 ou não após 12 semanas (apesar da porcentagem da extensão do contato do tecido ósseo nos implantes revestidos por hidroxiapatita ter sido maior naqueles que receberam OP-1: 85%, contra 71% no controle).

Para BECKER *et al.* (1992)<sup>5</sup>, uma explicação para o aumento do contato tecido ósseo/implante dental promovido pela combinação de PDGF/IGF-1 seria a adsorção do gel de metilcelulose ao óxido de titânio da superfície do implante. Com a ação quimiotática do PDGF para osteoblastos, seria possível estimular a migração dessas células diretamente sobre a superfície do implante. Segundo LYNCH *et al.* (1991)<sup>30</sup>, como a osseointegração é atingida precocemente com o uso da combinação PDGF/IGF-1, uma indicação para seu uso clínico seria em locais receptores de má qualidade óssea, com muitos espaços medulares

(osso tipo IV).

A extensão relativa de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante obtida no presente estudo após 12 semanas não diferiu estatisticamente da obtida com 3 ou 8 semanas, permanecendo bastante modesta. Estes achados discordam de MATSUI *et al.* (1994)<sup>33</sup>, que não encontraram qualquer contato entre o tecido ósseo e a superfície do implante duas semanas após a colocação de implantes de titânio tardios em cães, mas este contato aumentou gradualmente a partir do primeiro mês até atingir os 40% após seis meses.

Porém, NOVAES Jr. *et al.* (1998)<sup>35</sup> encontraram após 12 semanas em cães 28,6% de contato em implantes colocados em alvéolos infectados (teste) e 38,7% em alvéolos não infectados (controle). Segundo os autores, três implantes testes e dois controles tiveram menos de 6% de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante, diminuindo as médias obtidas para cada grupo, divergindo assim das observadas na literatura. Seus achados concordam com os do presente estudo: no tempo oito semanas dois implantes testes e dois controles apresentaram menos de 6% de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante, e em 12 semanas dois implantes controles e um teste apresentaram menos de 10%, diminuindo as médias, não ocorrendo o aumento esperado para a extensão relativa do tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante dental em função do tempo. O mesmo foi observado para a variável área relativa de tecido ósseo por rosca do implante.

Segundo NOVAES Jr. *et al.* (1998)<sup>35</sup>, talvez os baixos valores encontrados seriam em função de em 12 semanas de reparação óssea em cães estar havendo uma remodelação óssea, sendo que a maturação completa só ocorreria 36 semanas após a colocação do implante (ROBERTS, 1988)<sup>38</sup>. Ainda segundo os autores, a única secção obtida por

implante pela técnica do microdesgaste seria muito pouco para análise, uma vez que a interface osso/implante trata-se de uma entidade tridimensional dinâmica.

Aparentemente seria necessário esperar um tempo maior para obter-se maior porcentagem de contato entre o tecido ósseo e a superfície do implante, como observado por HENRY *et al.* (1997)<sup>24</sup>, que encontraram 55% de contato em implantes imediatos em cães após 16 semanas, SIGURDSSON *et al.* (1997)<sup>44</sup>, que encontraram 67,6% de contato na metade inferior de implantes imediatos em cães após 16 semanas, ou BARZILAY *et al.* (1991)<sup>2</sup>, que encontraram 58% de contato após seis meses da colocação de um implante imediato em macaco.

Mesmo em seres humanos é possível observar grande variação de resultados: WILSON Jr. *et al.* (1998)<sup>49</sup>, analisando biópsias de implantes de um doador, encontrou após seis meses 72,14% de contato direto entre o tecido ósseo e a superfície do implante dental em um implante tardio; 59,75 e 44,80% em implantes colocados em alvéolos de caninos; 44,87 e 7,27% em alvéolos de molares inferiores. Segundo os autores, dois dos piores casos (média de 17% de contato osso/implante) foram implantes imediatos na região posterior de mandíbula com defeitos ósseos associados que receberam barreiras que se expuseram. Apesar dos achados histométricos, no momento da remoção das biópsias todos os implantes achavam-se clinicamente imóveis, com som característico de osseointegração à percussão vertical.

Estes achados corroboram a afirmação de HENRY *et al.*, (1997)<sup>24</sup> que a quantidade de osseointegração pode ser menos favorável do que os achados clínicos e radiográficos sugerem (ROBERTS, 1988<sup>38</sup>; BECKER *et al.*, 1992<sup>5</sup>; WILSON Jr. *et al.*, 1998<sup>49</sup>). Mas também 100% de contato osso/implante pode não ser fundamental para a manutenção do implante em função na cavidade bucal, visto as altas taxas de sucesso dos implantes



osseointegrados tardios ou imediatos ao longo dos anos (ADELL *et al.*, 1981<sup>1</sup>; WATZEK *et al.*, 1995<sup>47</sup>).

Para a variável intensidade da marcação do tecido ósseo neoformado houve diferença estatística entre 3 e 12 semanas ( $P < 0,05$ ) para o grupo teste, indicando que a maior atividade de formação óssea foi observada no período mais precoce da reparação óssea, condizente com os achados de IYAMA *et al.* (1997)<sup>26</sup>, que relataram redução da intensidade da marcação do tecido ósseo neoformado em períodos finais de reparação óssea. Não houve diferenças estatísticas entre os três tempos para o grupo controle.

Na comparação entre grupo teste e controle, não houve diferença estatística significativa em qualquer dos tempos experimentais. Apesar da diferença numérica em 3 semanas (teste 127,8 e controle 93,6), não comprovou-se diferença estatística ao nível de 5% de probabilidade em função da grande variação intra grupos observada.

Achados semelhantes foram relatados por outros autores que utilizaram o cão como modelo animal: LYNCH *et al.* (1991)<sup>30</sup>, para a variável preenchimento ósseo do orifício do implante, verificaram 28% com a aplicação de PDGF/IGF-1 e 10,5% com o controle e mesmo assim não encontraram diferença estatística. Também no estudo de SIGURDSSON *et al.* (1997)<sup>44</sup>, que testando os efeitos da rhBMP-2 em defeitos ósseos extensos ao redor de implantes imediatos, encontraram resultados numéricos com grande diferença para as variáveis osseointegração (19,1% teste, 8,2% controle) e área de regeneração óssea (6,1 mm<sup>2</sup> teste e 0,2 mm<sup>2</sup> controle), entretanto, em função da grande variação de resultados entre animais, não comprovaram diferença estatística.

O uso de cães como modelo animal em implantologia é suportado em função da possibilidade de trabalhar em meio ambiente bucal e da boa resposta tecidual à colocação de implantes dentais de titânio (BRANEMARK *et al.*, 1969<sup>12</sup>), entretanto, dificulta a

realização de muitas repetições (no presente estudo foram utilizados três cães por tempo experimental) pelo próprio espaço físico e tempo de reparação requeridos, além do aspecto ético envolvido, levando assim a um alto coeficiente de variação (NOVAES Jr., *et al.*, 1998<sup>35</sup>), complicando a análise estatística. Uma outra razão para a variação de resultados observada no presente estudo foi a impossibilidade da utilização de cães com raça, peso e idade padronizados, em função da dificuldade na obtenção de animais com tais características.

O presente estudo e os demais relatados com o uso da combinação PDGF/IGF-1 em implantes dentais de titânio demonstraram que os fatores de crescimento foram capazes de promover um maior contato de tecido ósseo com a superfície dos implantes dentais em períodos precoces da reparação óssea estatisticamente superior aos locais em que não houve aplicação destas substâncias (LYNCH *et al.*, 1991<sup>30</sup>; BECKER *et al.*, 1992<sup>5</sup>). Comparados à utilização de outras técnicas regenerativas, como em locais onde barreiras e enxertos foram utilizados, estas substâncias indutoras do crescimento demonstraram formação e maturação ósseas estatisticamente superiores e mais rápidas (BECKER *et al.*, 1992<sup>5</sup>).

A obtenção destes fatores de crescimento inicialmente foi através de processamento, purificação e isolamento de fontes animais, pois como a seqüência primária de genes dos fatores de crescimento foi relativamente bem preservada durante o processo evolutivo, a atividade biológica dos fatores de crescimento entre espécies diferentes não se alterou (MATSUDA *et al.*, 1992<sup>32</sup>), não havendo reação imune (PFEILSHFTER *et al.*, 1990<sup>37</sup>). Porém, o advento da técnica de produção de fatores de crescimento recombinantes humanos eliminou a necessidade do processamento de grandes quantidades de tecido animal para a obtenção de poucas gramas destas substâncias, permitindo que fossem

produzidas em maior escala, com o mesmo ou maior potencial de ação do que os fatores de crescimento naturais (MATSUDA *et al.*, 1992<sup>32</sup>), diminuindo o custo de sua produção, o risco de reação imunológica ou contaminação e tornando-os mais acessíveis a uma possível utilização clínica, suportada por sua ação *in vitro* e em estudos em animais.

Entretanto, algumas dúvidas pairam sobre o uso clínico de substâncias indutoras do crescimento, tais como qual o fator de crescimento mais indicado para a utilização em implantologia, em qual dose, em qual veículo e a segurança clínica de sua utilização.

Os fatores de crescimento mais indicados para o uso em implantologia talvez fossem as proteínas ósseas morfogenéticas, produzidas e armazenadas no tecido ósseo, com ação eficiente na formação óssea (WOZNEY *et al.*, 1995<sup>50</sup>). Testadas em animais, foram capazes de aumentar consideravelmente a osseointegração de implantes dentais de titânio tardios (COCHRAN *et al.*, 1997<sup>17</sup>), imediatos (RUTHEFORD *et al.*, 1992<sup>39</sup>; YAN *et al.*, 1994<sup>51</sup>; COOK *et al.*, 1995<sup>17</sup>; SIGURDSSON *et al.*, 1997<sup>44</sup>), em levantamento de seio maxilar (HANISH *et al.*, 1997<sup>23</sup>) e em seres humanos na promoção da osseointegração de implantes em áreas de vitalidade óssea reduzida (SAILER & KOLB, 1994<sup>40</sup>). Entretanto, são de difícil aquisição, não estando disponíveis comercialmente.

Já os fatores de crescimento polipeptídicos, produzidos através da técnica do DNA recombinante, são de aquisição relativamente mais simples, apesar de dispendiosos. Demonstraram efeito sobre a formação óssea *in vitro* (PFEILSCHIFTER *et al.*, 1990<sup>37</sup>; GIANNOBILE *et al.*, 1997<sup>21</sup>) e em estudos em animais em regeneração periodontal e óssea (LYNCH *et al.*, 1991<sup>30,31</sup>; BECKER *et al.*, 1992<sup>5</sup>) e na regeneração periodontal em seres humanos (HOWELL *et al.*, 1997<sup>25</sup>).

Quanto à dose, no presente estudo foi utilizada a mesma do estudo conduzido por BECKER *et al.*, 1992<sup>5</sup> (5µg/ml de cada fator de crescimento), maior do que a indicada por

LYNCH *et al.*, 1991<sup>30</sup> (4 µg/ml de cada fator de crescimento), porém bem inferior às doses utilizadas por HOWELL *et al.* (1997)<sup>25</sup> no estudo em que associaram a combinação PDGF/IGF-1 em defeitos periodontais em seres humanos, quando duas doses foram testadas, 50 e 150 µg/ml de cada fator e os resultados obtidos foram sensivelmente melhores com a maior dosagem. Assim, também para a implantologia provavelmente doses mais elevadas sejam mais eficientes em seres humanos.

Sobre o veículo mais adequado, no presente estudo foi utilizado o gel de metilcelulose a 4%, que à temperatura ambiente é líquido, mas a 37 graus celsius geleifica, teoricamente permanecendo mais tempo no local desejado (LYNCH *et al.*, 1991<sup>30,31</sup>, BECKER *et al.*, 1992<sup>5</sup>). Mas não há estudos a respeito de efeitos indesejáveis ou interferência do gel de metilcelulose na liberação dos fatores de crescimento. SIGURDSSON *et al.* (1995<sup>45</sup>) afirmaram que algumas propriedades são desejadas no veículo para a aplicação dos fatores de crescimento, por exemplo: ser de fácil manipulação, não imunogênico, absorvível, fornecer espaço e suporte para o retalho gengival, e, quando combinado aos fatores de crescimento, não impedir sua ação.

Entretanto, o maior questionamento sobre os fatores de crescimento, que limita sua utilização clínica de maneira irrestrita diz respeito à propriedade de indução da quimiotaxia, proliferação e diferenciação celular. *In vitro*, mesmo em doses suprafisiológicas, os fatores de crescimento não foram capazes de modificar a morfologia celular, nem o padrão de crescimento, nem o padrão de aposição óssea, sugerindo ausência de toxicidade destes fatores (PFEILSHIFTER *et al.*, 1990<sup>37</sup>). A meia vida plasmática do PDGF e do IGF-1 foi estabelecida em cães como sendo de 4,2 e 3,0 horas respectivamente; sendo que após 96 horas da administração, 96% dos fatores de crescimento já haviam desaparecido. Ainda

assim, os efeitos dos fatores de crescimento sobre a regeneração periodontal dos defeitos em cães continuaram até cinco semanas após a sua aplicação, indicando que os fatores iniciaram uma cascata de eventos regenerativos que se perpetuava mesmo após a sua absorção pelo organismo (LYNCH *et al.*, 1991<sup>31</sup>). As evidências da relação dos fatores de crescimento com neoplasias (SHIH *et al.*, 1997<sup>43</sup>; WESTERMARK, 1990<sup>48</sup>) sugeriram estudos que estabelecessem a segurança de sua utilização em seres humanos antes de seu uso clínico. No presente estudo a ação dos fatores de crescimento foi observada apenas no período inicial de reparação óssea (3 semanas, para os parâmetros contato de tecido ósseo com a superfície do implante e intensidade de marcação do tecido ósseo neoformado), sem promover uma formação descontrolada de tecido ósseo, comprovada pela ausência de diferença estatística entre os grupos teste e controle nos demais tempos experimentais testados.

SHIH *et al.* (1997)<sup>43</sup>, examinaram os efeitos da combinação de PDGF-BB e IGF-1 na displasia epitelial induzida na mucosa de revestimento bucal em hamsters. Os autores concluíram que a exposição ao PDGF e IGF-1 não provocou qualquer alteração na lesão, ou progressão maligna. HOWELL *et al.* (1997)<sup>25</sup> avaliaram a segurança clínica em seres humanos da aplicação de doses altas de rhPDGF-BB e rhIGF-1 (50 e 150 µg/ml) quando aplicados em defeitos ósseos periodontais. A análise da segurança incluiu exame físico intra bucal, hematologia, química sorológica, exame de urina, presença de anticorpos e avaliação radiográfica das alterações ósseas. Nenhuma alteração dos quesitos de segurança, geral ou local, foi observada em função da aplicação dos fatores de crescimento. Não houve efeitos adversos sérios, mortes ou descontinuações atribuídos à droga utilizada, nem sinais de formação tecidual descontrolada, como hiperplasia gengival. Nenhum dos voluntários

examinados desenvolveu anticorpos para os fatores de crescimento utilizados. Os resultados deste estudo sugeriram que a aplicação local de rhPDGF-BB e rhIGF-1 em lesões periodontais foi segura nas doses estudadas. Na dose aqui avaliada (5 µg/ml) nenhum crescimento anormal de tecido mole ou ósseo foi observado.

De qualquer maneira, a maioria dos estudos até aqui realizados com fatores de crescimento utilizou modelos animais, cujos resultados não podem ser diretamente extrapolados para a população humana, qualquer conclusão devendo ser considerada especulativa (BARZILAY *et al.*, 1996<sup>3</sup>). E novos estudos devem ser realizados a fim de solucionar as dúvidas existentes sobre o uso de fatores de crescimento antes de empregá-los corriqueiramente na clínica odontológica.

## CONCLUSÃO

A Combinação do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), dentro das condições experimentais empregadas, promoveu maior extensão relativa de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante no período experimental de três semanas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS\*

1. ADELL, R. *et al.* A 15 year study of osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw. **Int J Oral Surg**, Copenhagen, v.10, n.6. p. 387-416, Dec., 1981
2. BARZILAY, I. *et al.* Immediate implantation of a pure titanium implant into an extraction socket: report of a pilot procedure. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.6, n.3, p. 277-284, Jul., 1991.
3. \_\_\_\_\_ *et al.* Immediate implantation of a pure titanium implant into extraction sockets of *Macaca fascicularis* Part I: clinical and radiografic assessment. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.11, n.3, p.299-310, May, 1996.
4. BECKER, W., BECKER, B. E. Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets and for implant dehiscences: surgical thecniques and case reports. **Int J Periodont Rest Dent**, Lombard, v.10, n.5, p. 377-391, Sep-Oct., 1990.
5. \_\_\_\_\_ *et al.* A comparison of e-PTFE membranes alone or in combination with platelet-derived growth factor and insulin-like growth factor - 1 or demineralized freeze dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants. **J Periodontol**, Chicago, v.63, n.11, p.929-940, Nov., 1992.

---

\* Segundo NBR-6023 da ABNT, 1989.



6. BECKER, W. *et al.* Autogenous bone grafting of bone defects adjacent to implants placed into immediate extraction sockets in patients: a prospective study. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.9, n.4, p.389-396, Jul., 1994.
  
7. \_\_\_\_\_, *et al.* Bone formation at dehiscenced dental implants sites treated with implant augmentation material: a pilot study in dogs. **Int J Periodont Rest Dent**, Lombard, v.10, n.2, p. 93-101, Mar-Apr., 1990.
  
8. \_\_\_\_\_, *et al.* Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets: a study in dogs. **J Periodontol**, Chicago, v.62, n.11, p.703-709, Nov., 1991.
  
9. \_\_\_\_\_, *et al.* The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: a prospective multicenter study. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.9, n.1, p.31-40, Jan., 1994.
  
10. \_\_\_\_\_, *et al.* Variations in bone regeneration adjacent to implants augmented with barrier membranes alone or with demineralized freeze-dried bone or autologous grafts: a study in dogs. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.10, n.2, p.143-154, Mar., 1995.

11. BOYAN, L.A. *et al.* Mitogenic and chemotatic responses of human periodontal ligament cells to the different isoforms of platelet-derived growth factor. **J Dent Res**, Washington, v.73, n.10, p.1593-1600, Oct., 1994.
  
12. BRANEMARK, P.I. *et al.* Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I- Experimental studies. **Scand J Plast Reconstr Surg**, Stockholm, v.3, p.81-100, 1969.
  
13. \_\_\_\_\_ *et al.* Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. **Scand J Plast Reconstr Surg**, Stockholm, v.11, 1977. [supplement, 16]
  
14. CAUDILL, R. F., MEFFERT, R. M. Histologic analysis of the osseointegration of endosseous implants in simulated extraction sockets with and without e-PTFE barriers. Part I. Preliminary findings. **Int J Periodont Dent Res**, Lombard, v.11, n.3, p.207-215. May-June, 1991.
  
15. COCHRAN, D. L. Implant therapy I. **Ann Periodontol**, Chicago, v.1, n.1, p.707-791, 1996.

16. COCHRAN, D. L. *et al.* Radiographic analysis of regenerated bone around endosseous implants in the canine using recombinant human bone morphogenetic protein-2. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.12, n.6, p.739-748, Nov., 1997.
17. COOK, S.D., SALKED, S. L., RUEGER, D. C. Evaluation of recombinant human osteogenic protein-1 (rhOP-1) placed with dental implants in fresh extraction sites. **J Oral Implantol**, Abington, v.21, n.4, p.281-289, Dec., 1995.
18. DONATH, K., BREUNER, G.A. A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissue. **J Oral Pathol**, Copenhagen, v.11,n.4, p.318-326, Aug., 1982.
19. FRITZ, M. E. Implant therapy II. **Ann Periodontol**, Chicago, v.1, n.1, p.796-815, 1996.
20. GHER, M. E. *et al.* Bone grafting and guided bone regeneration for immediate dental implants in humans. **J Periodontol**, Chicago, v.65, n. 9, p.881-891, Sep., 1996.

21. GIANNOBILE, W. V., WHITSON, S. W., LYNCH, S. E. Non-coordinate control of bone formation displayed by growth factor combination with IGF-I. **J Dent Res**, Washington, v.76, n.9, p.1569-1578, Sep., 1997.
22. HAIDER, R., WATZEK, G., PLENK, H. Effects of drill cooling and bone structure on IMZ implant fixation. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.8, n.1, p.83-91, Jan., 1993.
23. HANISCH, O. *et al.* Bone formation and osseointegration stimulated by rhBMP-2 following subantral augmentation procedures in nonhuman primates. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.12, n.6, p.785-792, Nov., 1997.
24. HENRY, P. J. *et al.* Tissue regeneration in bony defects adjacent to immediately loaded titanium implants placed into extraction sockets: a study in dogs. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.12, n.6, p.758-766, Nov., 1997.
25. HOWELL, T. H. *et al.* A phase I/II clinical trial to evaluate a combination of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. **J Periodontol**, Chicago, v.68, n.12, p.1186-1193, Dec., 1997.

26. IYAMA, S. *et al.* A study of the regional distribution of bone formed around hydroxyapatite implants in the tibiae of streptozocin-induced diabetic rats using multiple fluorescent labeling and confocal laser scanning microscopy. **J Periodontol**, Chicago, v.68, n.12, p.1169-1175, Dec., 1997.
27. JOVANOVIC, S. A., SPIEKERMANN, H., RICHTER, J. Bone regeneration around titanium dental implants in dehiscenced defect sites: a clinical study. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.7, n.2, p.233-245, Apr., 1992.
28. LANDSBERG, C. J.; GROSSKOPF, A.; WEINREB, M. Clinical and biologic observations of demineralized freeze-dried bone allografts in augmentation procedures around dental implants. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.9, n.5, p.586-592, Sep., 1994.
29. LAZZARA, R. J. Immediate implant placement into extraction sites: surgical and restorative advantages. **Int J Periodont Rest Dent**, Lombard, v.9, n.5, p.333-343, Sep-Oct., 1989.
30. LYNCH, S. E. *et al.* Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-1 combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. **J Periodontol**, Chicago, v.62, n.11, p.710-716, Nov., 1991.

31. LYNCH, S. E. *et al.* The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. **J Periodontol**, Chicago, v.62, n.7, p.458-467, July, 1991.
32. MATSUDA, N. *et al.* Mitogenic, chemotatic and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors *in vitro*. **J Periodontol**, Chicago, v.63, n.6, p.515-525, June, 1992.
33. MATSUI, Y. *et al.*, Experimental study of high-velocity flame-sprayed hydroxylapatite coated and non coated titanium implants. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.9, n.4, p.397-404, Jul., 1994.
34. NIR-HADAR, O., PALMER, M., SOSKOLNE, W.A. Delayed immediate implants: alveolar bone changes during the healing period. **Clin Oral Impl Res**, Copenhagen, v.9, p.26-33, 1998.
35. NOVAES Jr., A. B. *et al.* Immediate implants placed into infected sites: a morphometric study in dogs. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.13, n.3, p.422-427, May, 1998.
36. OGURA, N. *et al.* Longitudinal observation of cementum regeneration through multiple fluorescent labeling. **J Periodontol**, Chicago, v.62, n.4, p.284-291, Apr., 1991.

37. PFEILSCHIFTER, J. *et al.* Stimulation of bone matrix apposition *in vitro* by local growth factors: a comparison between insulin-like growth factor I, platelet-derived growth factor and transforming growth factor  $\beta$ . **Endocrinology**, Baltimore, v.127, n.1, p.69-75, July, 1990.
38. ROBERTS, W. E. *et al.* Bone tissue interface. **J Dent Edu**, Washington, v.52, n.12, p.804-809, Dec., 1988.
39. RUTHEFORD, R. B. *et al.* Use of bovine osteogenic protein to promote rapid osseointegration of endosseous dental implants. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.7, n.3, p.297-301, Jul., 1992.
40. SAILER, H. F., KOLB, E. Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) in cranio-maxillo-facial suegery: BMP in compromised surgical reconstructions using titanium implants. **J Craniomaxillofac Surg**, Edinburgh, v.22, n.1, p.2-11, Feb., 1994.
41. SCHWARTZ-ARAD, D., CHAUSHU, G. The ways and wherefores of immediate placement of implants into fresh extraction sites: a literature review. **J Periodontol**, Chicago, v.68, n.10, p.915-923, Oct., 1997.

42. SENNERBY, L., THOMSEN, P., ERICSON, L. E. A morphometric and biomechanic comparison of titanium implants inserted in rabbit cortical and cancellous bone. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.7, n.1, p.62-71, Jan., 1992.
43. SHIH, S. D. *et al.* The effects of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I on epithelial dysplasia. **J Periodontol**, Chicago, v.67, n.11, p.1224-1232, Nov., 1996.
44. SIGURDSSON, T. J. *et al.* Bone morphogenetic protein-2 for peri-implant bone regeneration and osseointegration. **Clin Oral Impl Res**, Copenhagen, v.8, p.367-374, 1997.
45. \_\_\_\_\_ *et al.* Periodontal repair in dogs: evaluation of rhBMP-2 carriers. **Int J Periodont Rest Dent**, Lombard, v.16, n.6, p.525-537, 1996.
46. TODESCAN Jr., R., PILLIAR, R. M., MELCHER, A. H. A small animal model for investigating endosseous dental implants: effect of graft materials on healing of endosseous, porous-surfaced implants placed in a fresh extraction socket. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.2, n.4, p.217-223, Oct., 1987.



47. WATZEK, G. *et al.* Immediate and delayed implantation for complete restoration of the jaw following extraction of all residual teeth: a retrospective study comparing different types of serial immediate implantation. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.10, n.5, p.561-567, Sep., 1995.
48. WESTERMARK, B. The molecular and cellular biology of platelet derived growth factor. **Acta Endocrinol**, Oslo, v.123, n.2, p.131-142, Aug., 1990.
49. WILSON Jr., T.G. *et al.* Implants placed in immediate extraction sites: a report of histologic and histometric analyses of human biopsies. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.13, n.3, p.333-341, May, 1998.
50. WOZNEY, J. M. The potential role of bone morphogenetic proteins in periodontal reconstruction. **J Periodontol**, Chicago, v.66, n.6, p.506-510, June, 1995.
51. YAN, J. *et al.* Early histologic response to titanium implants complexed with bovine bone morphogenetic protein. **J Prosthet Dent**, St. Louis, v.71, n.3, p.289-294, Mar., 1994.
52. ZABLOTSKY, M. *et al.* Histological and clinical comparisons of guided tissue regeneration on dehiscenced hydroxylapatite-coated and titanium endosseous implant surfaces: a pilot study. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Lombard, v.6, n.3, p.294-303, Jul., 1991.

53. ZARB, G.A., SCHMITT, A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants: the Toronto study. Part I: Surgical results. **J Prosthet Dent**, St. Louis, v.63, n.4, p.451-457, Apr., 1990.

## APÊNDICE

1. Valores da intensidade da marcação do tecido ósseo neoformado por rosca para cada implante do grupo teste (em escala de cinzas, onde 0 é preto e 255 é branco).

rosca	3 SEMANAS						8 SEMANAS						12 SEMANAS			
	C1P3	C1P4	C2P3	C2P4	C3P3	C3P4	C4P3	C4P4	C5P3	C5P4	C6P3	C6P4	C7P3	C7P4	C8P3	C8P4
1	29	58	157	78	155	252	160	140	80	76	52	72	72	29	65	60
2	57	66	137	80	187	224	154	111	78	78	52	64	76	29	63	58
3	76	60	203	84	190	184	160	120	79	84	59	58	70	41	46	59
4	83	61	221	85	133	199	166	102	93	88	52	61	79	34	58	62
5	228	74	210	93	252	127	146	112	119	84	55	70	71	37	49	61
6	134	84	196	92	98	158	157	116	122	88	54	114	73	34	44	59
7	85	82	235	117	135	94	177	120	119	87	52	76	73	33	45	55
8	96	74	192	158	129	90	154	185	90	93	62	70	71	38	42	53
9	63	59	171	145	134	96	106	124	128	145	61	78	74	56	94	56
10	65	88	253	87	108	139	105	107	81	89	54	63	68	31	48	57
11	87	74	148	97	215	253	126	128	77	116	61	64	69	47	49	53
12	101	74	124	85	194	203	94	112	74	150	50	73	74	46	57	60
13	81	80	107	97	143	254	90	125	77	219	54	74	76	58	49	49
14	111	76	251	101	87	89	92	134	83	94	55	77	70	34	63	58
15	174	78	134	124	126	85	119	185	108	141	58	91	73	49	60	57
16		73	157	105	172	144	91	176	183			107		62	65	
17		80				121		141								
médias	98,00	73,00	181,0	101,8	153,6	159,5	131,1	131,6	99,4	108,8	55,40	75,75	72,60	41,13	56,06	57,13

2. Valores da intensidade da marcação do tecido ósseo neoforado por rosca para cada implante do grupo controle (em escala de cinzas, onde 0 é preto e 255 é branco).

Roscas	3 SEMANAS						8 SEMANAS						12 SEMANAS			
	C1P3	C1P4	C2P3	C2P4	C3P3	C3P4	C4P3	C4P4	C5P3	C5P4	C6P3	C6P4	C7P3	C7P4	C8P3	C8P4
1	25	103	76	106	100	95	82	144	86	66	57	47	59	50	60	39
2	30	93	74	199	96	125	87	140	80	63	62	71	63	35	36	41
3	36	93	84	133	117	113	79	154	74	76	54	73	57	40	37	41
4	35	82	78	119	92	143	82	157	74	91	55	78	57	56	38	45
5	32	87	76	160	151	110	94	130	89	86	50	47	57	39	39	43
6	40	85	137	95	100	81	95	159	90	81	52	47	61	68	65	43
7	34	66	87	129	86	87	123	138	82	74	47	79	68	57	51	41
8	34	71	162	92	92	89	97	194	86	68	47	54	91	56	35	42
9	28	77	75	91	78	100	84	194	75	70	51	48	75	54	62	49
10	47	112	67	107	85	115	83	200	140	71	49	49	53	62	46	52
11	64	166	81	97	109	130	86	107	220	68	50	45	57	73	63	55
12	59	104	78	110	94	93	100	151	253	69	50	45	55	53	48	48
13	40	147	104	116	86	126	113	182		73		45	58	46	58	51
14	70	140	74	141	85	95	102	163		68		46	64	48	60	52
15	52	87	89	133	139	92	88	155		82		49	60	44	59	54
16	51	90	102		130	102	110					53	66	32	47	46
17	51	57			89	98						55	63	37		
18	73	75			104	130								71		
19						103										
Média	44,50	96,39	90,25	121,9	101,8	106,7	94,06	157,9	112,4	73,73	52,00	54,76	62,59	51,17	50,25	46,38

3. Valores histométricos obtidos por rosca para os implantes CIP3 e CIP4 teste e controle (At - área total da rosca; Ao - área de tecido ósseo por rosca; Et - extensão total da rosca; Eo - extensão total do tecido ósseo em contato direto com a superfície da rosca).

CIP3 Controle

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	100000	0	771,21	0
2	122500	0	883,33	0
3	137500	30000	929,39	25,15
4	137500	37500	933,99	51,04
5	127500	45000	898,54	0
6	127500	47500	902,83	0
7	80000	10000	698,66	0
8	107500	30000	799,56	69,3
9	125000	52500	897,35	144,34
10	132500	75000	904,65	67,61
11	130000	60000	892,28	181,19
12	127500	80000	877,67	189,13
13	127500	82500	926,19	109,34
14	135000	77500	950,64	307,2
15	127500	90000	906,63	192,69
Médias	123000	47833,3	878,195	89,1327

CIP3 Teste

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	115000	10000	822,89	0
2	132500	55000	912,39	0
3	132500	57500	933,01	0
4	130000	87500	918,02	156,63
5	117500	60000	875,94	0
6	112500	50000	852,68	106,16
7	75000	50000	694,06	299,01
8	102500	0	832,19	0
9	110000	35000	850,5	0
10	117500	25000	882,05	125,74
11	125000	70000	877,43	300,83
12	115000	35000	847,82	86,68
13	107500	67500	822,74	264,11
14	75000	37500	668,02	212,2
Médias	111964	45714,3	842,124	110,811

CIP4 Controle

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	110000	12500	857,36	0
2	122500	57500	957,08	0
3	135000	65000	947,64	0
4	125000	52500	921,06	74,27
5	130000	67500	895,53	71,39
6	132500	25000	944,76	36
7	140000	40000	874,52	0
8	107500	15000	836,23	0
9	130000	45000	901,06	33,64
10	125000	32500	897,87	0
11	122500	87500	892,97	21,07
12	120000	77500	888,53	140,34
13	115000	75000	867,61	0
14	110000	65000	846,95	0
15	105000	15000	867,49	46,98
16	85000	55000	738,28	0
17	100000	10000	978,76	0
Médias	118529	46911,8	889,041	24,9229

CIP4 Teste

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	120000	0	850,43	0
2	122500	12500	920,01	0
3	140000	5000	952,51	0
4	130000	20000	932,47	0
5	132500	82500	912,78	98,79
6	135000	82500	931,27	134,24
7	127500	52500	914,05	160,52
8	120000	52500	910,74	207,53
9	90000	75000	753,84	351,53
10	107500	52500	843,95	280,26
11	137500	40000	942,92	197,23
12	135000	45000	951,38	253,16
13	132500	82500	946,67	98,59
14	130000	67500	941,82	256,95
15	125000	40000	904,92	0
Médias	125667	47333,3	907,317	135,92

4. Valores histométricos obtidos por rosca para os implantes C2P3 e C2P4 teste e controle (At - área total da rosca; Ao - área de tecido ósseo por rosca; Et - extensão total da rosca; Eo - extensão total do tecido ósseo em contato direto com a superfície da rosca).

C2P3 Controle

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	115000	62500	829,89	25,15
2	122500	85000	900,24	359,48
3	140000	82500	960,78	281,7
4	142500	50000	959,86	159,84
5	137500	37500	966,36	44,18
6	142500	75000	982,74	257,31
7	140000	37500	973,48	76,94
8	137500	85000	965,83	323,02
9	112500	20000	824,81	0
10	112500	10000	854,96	0
11	130000	75000	940,64	54,68
12	130000	75000	919,69	29,01
13	130000	95000	910,47	78,72
14	127500	92500	897,74	177,08
15	122500	95000	875,65	214,14
16	107500	87500	818,37	0
Médias	128125	67812,5	911,34	130,08

C2P3 Teste

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	105000	42500	850,81	0
2	130000	80000	948,03	0
3	130000	90000	945,08	0
4	122500	87500	868,15	193,83
5	120000	107500	908,56	254,76
6	107500	80000	827,33	297,69
7	130000	102500	925,95	213,97
8	125000	102500	933,92	605,93
9	135000	107500	945,31	312,67
10	132500	100000	928,68	79,53
11	130000	92500	939,15	113,6
12	130000	55000	921,51	36,3
Médias	124792	87291,7	911,87	175,69

C2P4 Controle

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	110000	40000	799,45	0
2	125000	60000	900,94	141,31
3	130000	112500	899,43	371,38
4	120000	90000	909,07	0
5	135000	92500	920,95	0
6	127500	5000	930,84	0
7	117500	50000	910,98	99,1
8	97500	25000	791,34	32,97
9	127500	40000	900,44	0
10	130000	12500	931,76	0
11	132500	52500	932,76	107,76
12	127500	82500	905,98	112,95
13	120000	77500	887,34	69,96
14	112500	90000	847,97	0
15	87500	57500	752,6	136,75
Médias	120000	59166,7	881,46	71,48

C2P4 teste

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	120000	20000	883,94	0
2	120000	40000	911,43	0
3	125000	27500	924	0
4	127500	65000	889,09	0
5	115000	82500	874,97	225,26
6	85000	50000	716,12	228,33
7	110000	85000	866,33	263,58
8	135000	85000	939,06	345,48
9	127500	90000	931,2	219,85
10	127500	57500	930,52	100,48
11	132500	77500	929,56	77,13
12	130000	30000	906,92	74,74
13	127500	55000	894,92	21,5
14	120000	65000	885,87	357,4
Médias	121607	59285,7	891,71	136,70

5. Valores histométricos obtidos por rosca para os implantes C3P3 e C3P4 teste e controle (At - área total da rosca; Ao - área de tecido ósseo por rosca; Et - extensão total da rosca; Eo - extensão total do tecido ósseo em contato direto com a superfície da rosca).

C3P3 Controle

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	132500	65000	936,57	23,36
2	140000	77500	955,35	111,17
3	135000	85000	934,62	409,92
4	125000	80000	921,43	212,79
5	132500	60000	936,97	414,54
6	127500	45000	1007,94	121,18
7	145000	97500	1093,8	515,21
8	167500	57500	1155,52	695,57
9	122500	40000	885,76	23,85
10	132500	75000	937,96	285,04
11	132500	57500	927,36	200,85
12	135000	50000	940,74	102,35
13	137500	45000	931,98	45,42
14	130000	95000	943	572,4
15	137500	105000	981,5	570,2
16	150000	67500	1069,01	840,84
17	140000	75000	1086,49	471,93
Médias	136618	69264,7	979,18	330,39

C3P3 Teste

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	152500	85000	1001,31	177,49
2	135000	87500	949,12	299,79
3	135000	80000	899,4	290,02
4	115000	57500	889,83	325,24
5	125000	85000	872,72	478,43
6	130000	55000	901,77	130,86
7	132500	82500	914,78	737,52
8	142500	87500	958,8	674,51
9	115000	82500	900,8	466,66
10	150000	50000	959,95	264,39
11	142500	107500	970,34	391,5
12	140000	122500	950,66	536,39
13	127500	77500	890,82	417,72
14	140000	55000	927,18	311,98
15	137500	90000	938,23	453,1
16	130000	90000	923,28	353,48
Médias	134375	80937,5	928,06	394,32

C3P4 Controle

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	127500	45000	887,7	0
2	135000	72500	935,11	243,26
3	142500	80000	953,91	349,42
4	145000	90000	956,54	221,04
5	137500	75000	961,51	383,96
6	147500	62500	1004,88	368,79
7	152500	95000	1043,19	574,01
8	150000	82500	1093,41	500,99
9	120000	57500	833,27	613,1
10	127500	55000	942,05	350,36
11	130000	45000	933,84	264,07
12	135000	65000	957,73	447,24
13	135000	40000	960,19	152,72
14	127500	27500	947,06	138,65
15	127500	57500	909,83	500,49
16	140000	60000	1050,7	186,52
Médias	136250	63125,0	960,68	330,91

C3P4 Teste

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	112500	72500	850,82	363,72
2	132500	87500	900,86	473,95
3	117500	67500	872,04	532,77
4	122500	65000	885,39	646,85
5	120000	75000	888,96	615,37
6	112500	40000	877,67	142,2
7	102500	52500	821,57	276,77
8	100000	45000	771,82	230,37
9	127500	85000	905,4	164,85
10	137500	97500	948,09	591,91
11	122500	82500	903,15	433,19
12	122500	27500	870,88	0
13	125000	32500	892,97	113,64
14	130000	7500	891,7	492,55
15	107500	72500	812,47	336,86
Médias	119500	60666,7	872,92	361,00

6. Valores histométricos obtidos por rosca para os implantes C4P3 e C4P4 teste e controle (At - área total da rosca; Ao - área de tecido ósseo por rosca; Et - extensão total da rosca; Eo - extensão total do tecido ósseo em contato direto com a superfície da rosca).

C4P3 Controle

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	115000	55000	806,85	116,82
2	135000	80000	909,08	132,93
3	145000	120000	971,41	637,82
4	130000	105000	961,89	282,86
5	117500	95000	902,67	511,25
6	115000	92500	901,69	430,36
7	117500	97500	866,08	504,19
8	120000	107500	855,07	655,36
9	85000	62500	687,52	239
10	132500	55000	952,34	241,51
11	135000	65000	950,09	445,48
12	125000	67500	895,33	269,04
13	115000	87000	870,16	274,09
14	110000	82500	858,64	214,29
15	92500	47500	784,65	171,4
Médias	119333	81300,0	878,23	341,76

C4P3 Teste

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	112500	110000	796,48	714,13
2	135000	105000	933,02	381,55
3	145000	135000	1039,07	760,29
4	147500	125000	1035,56	534,7
5	150000	120000	1071,74	473,76
6	165000	125000	1111,98	458,02
7	157500	142500	1115,83	1011,18
8	160000	132500	1177,91	943,84
9	122500	110000	906,65	599,73
10	135000	110000	960,83	352,24
11	155000	125000	1039,15	510,71
12	157500	130000	1062,3	575,61
13	162500	142500	1098,4	528,43
14	142500	120000	1155,5	531,11
15	152500	130000	1139,41	677,54
16	117500	92500	924	347,02
Médias	144844	122188	1035,49	587,49

C4P4 Controle

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	95000	75000	740,92	133,66
2	115000	77500	862,37	113,67
3	127500	112500	872,13	257,44
4	122500	100000	916,03	316,82
5	120000	95000	907,97	267,67
6	117500	92500	903,41	290,01
7	102500	70000	839,92	286,8
8	105000	75000	781,95	271,67
9	112500	80000	844,69	329,38
10	130000	102500	906,72	455,03
11	135000	92500	926,63	260,49
12	135000	92500	935,49	428,43
13	130000	107500	913,42	502,64
14	92500	70000	750,48	293,66
15	122500	72500	798,26	255,77
16	90000	70000	752,1	279,17
Médias	115781	86562,5	853,28	296,39

C4P4 Teste

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	132500	117500	970,47	381,08
2	135000	110000	999,03	241,98
3	145000	107500	1017,38	232,64
4	135000	92500	942,32	414,39
5	125000	87500	938,31	367,08
6	125000	107500	895,73	571,94
7	100000	77500	779,96	493
8	132500	102500	972,79	169,15
9	140000	107500	991,17	340,54
10	132500	122500	930,91	513,06
11	120000	102500	910,82	233,01
12	117500	107500	878,6	447
13	110000	95000	856,37	530,45
14	92500	82500	775,45	414,39
15	125000	100000	900,84	419,42
Médias	124500	101333	917,34	384,61



7. Valores histométricos obtidos por rosca para os implantes C5P3 e C5P4 teste e controle (At - área total da rosca; Ao - área de tecido ósseo por rosca; Et - extensão total da rosca; Eo - extensão total do tecido ósseo em contato direto com a superfície da rosca).

C5P3 Controle

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	130000	0	887,33	0
2	137500	0	1001,67	0
3	150000	0	1015,66	0
4	150000	0	1048,49	0
5	140000	70000	1100,21	102,12
6	155000	55000	1211,81	173,66
7	125000	87500	893,05	206,25
8	112500	0	833,64	0
9	145000	0	1000,51	0
10	162500	0	1033,77	0
11	137500	80000	1050,25	482,53
12	157500	132500	1118,19	446,81
13	187500	145000	1313,18	512,78
Médias	145385	43846,2	1039,06	148,01

C5P3 Teste

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	102500	0	807,36	0
2	132500	0	917,64	0
3	127500	0	925,25	0
4	172500	142500	1166,46	710,24
5	155000	137500	1108,31	832,9
6	147500	110000	1081,89	517,79
7	145000	75000	1039,73	101,36
8	140000	115000	1083,82	199,29
9	132500	50000	887,08	0
10	125000	0	874,68	0
11	135000	0	933,21	0
12	137500	0	938,97	0
13	175000	115000	1169,28	414,76
14	160000	62500	1106,4	143,42
15	157500	115000	1083,96	134,07
16	145000	125000	1029,66	889,33
17	102500	85000	785,49	598,54
Médias	140735	66618	996,42	267,16

C5P4 Controle

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	112500	0	827,15	0
2	127500	22500	926,92	0
3	137500	67500	955	0
4	122500	45000	904,84	44,93
5	132500	95000	923,8	187,2
6	127500	82500	974,53	94,28
7	125000	47500	929,2	0
8	137500	0	993,49	0
9	110000	55000	971,18	66,97
10	127500	0	896,34	0
11	170000	75000	1142,33	0
Médias	130000	44545,5	949,53	35,76

C5P4 Teste

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	102500	10000	755,04	50,68
2	120000	10000	885,04	0
3	135000	45000	934,99	37,04
4	130000	65000	922,11	188,06
5	115000	45000	883,65	48,42
6	122500	52500	891	85,68
7	82500	22500	710,02	99,02
8	110000	55000	808,88	177,77
9	135000	90000	921,07	209,5
10	135000	42500	932,74	43,13
11	130000	70000	913,39	0
12	132500	107500	921,14	59,79
13	132500	120000	944,56	333,56
14	127500	65000	949,69	18,9
15	145000	95000	977,09	129
Médias	123667	59666,7	890,03	98,70

8. Valores histométricos obtidos por rosca para os implantes C6P3 e C6P4 teste e controle (At - área total da rosca; Ao - área de tecido ósseo por rosca; Et - extensão total da rosca; Eo - extensão total do tecido ósseo em contato direto com a superfície da rosca).

C6P3 Controle

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	117500	37500	818,03	0
2	142500	92500	965,33	78,46
3	160000	122500	1049,71	74,96
4	157500	95000	1124,11	0
5	182500	77500	1143,9	0
6	112500	22500	857,98	0
7	142500	7500	984,64	0
8	145000	2500	1022,71	0
9	160000	12500	1128,63	0
10	150000	20000	1099,62	0
Médias	147000	49000,0	1019,47	15,34

C6P3 Teste

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	97500	10000	744,33	0
2	112500	12500	813,92	11,19
3	125000	35000	897,13	43,22
4	120000	75000	906,21	63,77
5	120000	2500	877,81	0
6	112500	35000	863,23	0
7	95000	10000	713,12	0
8	107500	12500	809,76	0
9	127500	40000	912	27,73
10	132500	40000	922,09	39,35
11	130000	15000	905,55	0
12	85000	10000	704,8	0
Médias	113750	24792	839,16	15,44

C6P4 Controle

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	97500	10000	807,21	0
2	127500	5000	890,94	0
3	140000	42500	990,14	79,13
4	145000	57500	1006,17	105,08
5	132500	50000	957,03	116,63
6	135000	27500	951,17	0
7	127500	17500	901,04	38,32
8	120000	10000	863,92	0
9	90000	2500	736,3	0
10	117500	50000	875,46	231,29
11	137500	65000	965,13	135,09
12	150000	62500	982,39	146,2
13	135000	40000	943,46	46,71
14	130000	47500	931,7	13,35
15	132500	42500	962,33	97,97
16	147500	67500	985,07	179,82
Médias	129063	37343,8	921,84	74,35

C6P4 Teste

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	112500	10000	826,51	0
2	112500	5000	919,85	0
3	127500	7500	864,92	31,35
4	127500	20000	899,87	14,28
5	120000	90000	866,74	0
6	112500	50000	831,23	125,16
7	110000	60000	846,44	148,88
8	112500	45000	835,8	0
9	130000	50000	920,22	0
10	115000	30000	859,83	0
11	122500	10000	891,35	71,25
12	110000	40000	848,63	67,39
13	132500	70000	887,32	0
14	102500	60000	798,61	146,81
15	102500	67500	771,48	140,79
Médias	116667	41000,0	857,92	49,73

9. Valores histométricos obtidos por rosca para os implantes C7P3 e C7P4 teste e controle (At - área total da rosca; Ao - área de tecido ósseo por rosca; Et - extensão total da rosca; Eo - extensão total do tecido ósseo em contato direto com a superfície da rosca).

C7P3 Controle

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	105000	12500	780,13	0
2	120000	80000	899,01	183,34
3	127500	80000	922,49	296,29
4	122500	92500	873	314,79
5	112500	65000	883,48	221,3
6	120000	95000	886,95	371,41
7	105000	77500	848,72	770,5
8	90000	75000	740	319,06
9	137500	77500	934,48	257,02
10	115000	62500	857,77	384,36
11	115000	80000	854,62	333,22
12	110000	82500	850,64	304,64
13	107500	60000	827	411,64
14	107500	60000	806,84	230,1
15	85000	42500	680,95	238,54
Médias	112000	69500,0	843,07	309,08

C7P3 Teste

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	105000	30000	796,68	51,8
2	112500	80000	845,41	356,36
3	132500	80000	920,69	219,25
4	140000	97500	957,26	258,52
5	135000	72500	976,2	199,66
6	140000	65000	965,65	80,47
7	97500	32500	771,31	99,33
8	100000	22500	761,23	0
9	115000	55000	842,44	152,11
10	130000	15000	908,81	0
11	127500	52500	896,89	0
12	127500	75000	897,43	0
13	125000	110000	894,85	609,49
14	125000	105000	891,59	547,02
15	120000	112500	891,88	670,33
16	75000	65000	674,11	379,58
Médias	119219	66875,0	868,28	226,50

C7P4 Controle

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	92500	30000	778,08	0
2	125000	7500	897,34	0
3	132500	40000	920,47	0
4	132500	90000	918,48	185,56
5	122500	45000	911,32	0
6	120000	87500	885,31	131,09
7	117500	95000	859,9	399,2
8	112500	82500	863,96	263,19
9	75000	22500	693,46	57,96
10	102500	80000	767,26	190,24
11	122500	75000	869,18	360,64
12	137500	90000	947,9	58,55
13	140000	95000	943,48	294,04
14	130000	42500	926,05	94,57
15	132500	57500	912,69	108,21
16	132500	22500	931,99	50,88
17	127500	37500	909	94,77
18	107500	55000	828,83	292,79
Médias	120139	58611,1	875,82	143,43

C7P4 Teste

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	92500	0	735,49	0
2	115000	7500	849,73	0
3	122500	75000	922,5	213,94
4	132500	85000	931,88	204,87
5	120000	70000	895,61	153,6
6	120000	30000	885,51	0
7	115000	32500	879,11	94,7
8	117500	85000	868,39	200,89
9	75000	52500	668,05	312,76
10	110000	27500	747,95	0
11	115000	0	845,63	0
12	137500	12500	908,75	0
13	115000	20000	844,6	0
14	105000	75000	838,23	143,26
15	105000	0	800,23	0
16	92500	55000	744,37	138,41
Médias	111875	39218,8	835,38	91,40

10. Valores histométricos obtidos por rosca para os implantes C8P3 e C8P4 teste e controle (At - área total da rosca; Ao - área de tecido ósseo por rosca; Et - extensão total da rosca; Eo - extensão total do tecido ósseo em contato direto com a superfície da rosca).

C8P3 Controle

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	102500	50000	759,13	79,53
2	120000	10000	854,37	0
3	122500	27500	900,9	0
4	122500	27500	901,45	0
5	127500	32500	908,8	0
6	135000	25000	917,05	0
7	132500	45000	968,27	59,67
8	122500	7500	940,22	0
9	102500	32500	792,7	0
10	127500	90000	900,83	120,98
11	135000	35000	923,99	0
12	122500	72500	887,57	145,25
13	120000	87500	872,91	315,76
14	107500	47500	832,38	0
15	90000	17500	727,97	0
Médias	119333	40500,0	872,57	48,08

C8P3 Teste

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	117500	67500	859,1	49,21
2	130000	92500	908,51	262,57
3	135000	117500	938,65	603,79
4	140000	102500	936,5	515,07
5	127500	82500	940,84	167,99
6	102500	77500	802,17	473,57
7	130000	90000	825,8	96,28
8	135000	45000	916,37	51,79
9	140000	45000	945,97	270,95
10	140000	72500	930,01	179,56
11	132500	42500	909,01	0
12	130000	57500	922,32	77,73
13	132500	62500	925,08	167,36
14	132500	80000	953,02	413,86
Médias	130357	73928,6	908,10	237,84

C8P4 Controle

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	130000	0	897,06	0
2	135000	75000	895,79	0
3	130000	40000	926,99	46,38
4	130000	12500	986,74	0
5	97500	5000	782,48	0
6	130000	37500	903,35	68,33
7	127500	65000	882,93	96,88
8	142500	92500	941,03	151,53
9	140000	97500	957,02	276,61
10	147500	100000	1027,24	358,1
11	110000	17500	898,18	0
12	135000	7500	934,63	0
Médias	129583	45833,3	919,45	83,15

C8P4 Teste

Roscas	AT	AO	ET	EO
1	110000	55000	801,15	66,78
2	132500	80000	907,46	212,35
3	137500	110000	980,6	362,73
4	150000	87500	988,79	275,9
5	147500	87500	1022,47	403,21
6	150000	82500	1046,04	233,11
7	155000	65000	1111,91	219,68
8	145000	32500	862,44	0
9	140000	62500	938,49	0
10	140000	107500	964,72	390,01
11	140000	37500	979,15	79,9
12	150000	10000	1010,08	0
13	150000	32500	1034,53	0
14	172500	70000	1126,05	365,74
Médias	144286	65714,3	983,85	186,39

11. Valores obtidos por implantes para a variável área relativa de tecido ósseo por rosca, médias, desvios padrão e resultados do teste t de Student por tempo experimental para os grupos teste e controle:

3 semanas

Implantes	Teste	Controle
C1P3	0,4083	0,3889
C1P4	0,3766	0,3958
C2P3	0,6995	0,5293
C2P4	0,4875	0,493
C3P3	0,6023	0,507
C3P4	0,5077	0,4633
Média	0,51365	0,462883
Desv. P.	0,12083	0,058717
Teste t		P=0,14106

8 semanas

Implantes	Teste	Controle
C4P3	0,8436	0,6813
C4P4	0,8139	0,7476
C5P3	0,4734	0,3016
C5P4	0,4825	0,3426
C6P3	0,218	0,3333
C6P4	0,3514	0,2893
Média	0,530467	0,449283
Desv. P.	0,250457	0,207395
Teste t		P= 0,122681

12 semanas

Implantes	Teste	Controle
C7P3	0,5609	0,6205
C7P4	0,3506	0,4879
C8P3	0,5671	0,3394
C8P4	0,4554	0,3537
Média	0,4835	0,450375
Desv. P.	0,102358	0,131671
Teste t		P= 0,712508

12. Valores obtidos por implantes para a variável extensão relativa do tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante, médias, desvios padrão e resultados do teste t de Student por tempo experimental para os grupos teste e controle:

3 semanas

Implantes	Teste	Controle
C1P3	0,1316	0,1015
C1P4	0,1498	0,028
C2P3	0,1927	0,1427
C2P4	0,1533	0,0811
C3P3	0,4249	0,3374
C3P4	0,4136	0,3444
Média	0,244317	0,172517
Desv. P.	0,137007	0,135576
Teste t	P= 0,002549	

8 semanas

Implantes	Teste	Controle
C4P3	0,5674	0,3891
C4P4	0,4193	0,3474
C5P3	0,2681	0,1424
C5P4	0,1109	0,0377
C6P3	0,0172	0,015
C6P4	0,058	0,0806
Média	0,24015	0,1687
Desv.P.	0,218888	0,161089
Teste t	P= 0,066498	

12 semanas

Implantes	Teste	Controle
C7P3	0,2609	0,3666
C7P4	0,1094	0,1638
C8P3	0,2586	0,0551
C8P4	0,1894	0,0904
Média	0,204575	0,168975
Desv. P.	0,0716	0,139313
Teste t	P= 0,650004	

13. Valores obtidos por implantes para a variável intensidade da marcação do tecido ósseoneoformado, médias, desvios padrão e resultados do teste t de Student por tempo experimental para os grupos teste e controle:

3 semanas

Implantes	Teste	Controle
C1P3	98	44,5
C1P4	73	96,39
C2P3	181	90,25
C2P4	101,8	121,9
C3P3	153,6	101,8
C3P4	159,5	106,7
Média	127,8167	93,59
Desv. P.	42,58603	26,34219
Teste t	P= 0,126725	

8 semanas

Implantes	Teste	Controle
C4P3	131,1	94,06
C4P4	131,6	157,87
C5P3	99,4	112,42
C5P4	108,8	73,73
C6P3	55,4	52
C6P4	75,75	54,76
Média	100,3417	90,80667
Desv.P.	30,39767	40,17995
Teste t	P= 0,409428	

12 semanas

Implantes	Teste	Controle
C7P3	72,6	62,59
C7P4	41,13	51,17
C8P3	56,06	50,25
C8P4	57,13	46,38
Média	56,73	52,5975
Desv. P.	12,85594	6,977485
Teste t	P= 0,45661	

14. Resultado do ANOVA (um critério) para as variáveis testadas entre os diferentes tempos experimentais para os grupos teste e controle.

14.1. Intensidade da marcação do tecido ósseo neoformado:

Grupo teste:

FONTES DE VARIAÇÃO	GL	SQ	QM
Tratamentos	2	12131.408	6065.704
Erro	13	14183.766	1091.059
F =	5.5595		
(p) =	0.0177		
Média (Coluna 1) =	127.8167		
Média (Coluna 2) =	100.3417		
Média (Coluna 3) =	56.7300		
Newman-Keuls: Q	(p)		
Médias ( 1 a 2) =	2.0375 > 0.05		
Médias ( 1 a 3) =	4.7150 < 0.05		
Médias ( 2 a 3) =	2.8927 > 0.05		

Grupo controle:

FONTES DE VARIAÇÃO	GL	SQ	QM
Tratamentos	2	4727.919	2363.959
Erro	13	11687.755	899.058
F =	2.6294		
(p) =	0.1088		

14.2. Área relativa de tecido ósseo por rosca do implante

Grupo teste:

FONTES DE VARIAÇÃO	GL	SQ	QM
Tratamentos	2	0.005	0.003
Erro	13	0.418	0.032
F =	0.0827		



(p) = 0.9206

Grupo controle:

FONTES DE VARIAÇÃO	GL	SQ	QM
Tratamentos	2	0.001	0.000
Erro	13	0.284	0.022

F = 0.0149  
(p) = 0.9862

#### 14.3. Extensão relativa de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante

Grupo teste:

FONTES DE VARIAÇÃO	GL	SQ	QM
Tratamentos	2	0.004	0.002
Erro	13	0.349	0.027

F = 0.0803  
(p) = 0.9228

Grupo controle:

FONTES DE VARIAÇÃO	GL	SQ	QM
Tratamentos	2	0.000	0.000
Erro	13	0.280	0.022

F = 0.0012  
(p) = 0.9987