

## **INTERAÇÃO CÉLULA-PROTEÍNA-IMPLANTE NO PROCESSO DE OSSEOINTEGRAÇÃO.**

Marvin do Nascimento <sup>1</sup>

### ARTIGO DE REVISÃO

#### Resumo

**Introdução:** os implantes dentários são biomateriais que apresentam alta biocompatibilidade e são altamente promissores atuando como dispositivos cirúrgico-reabilitantes na odontologia. Todavia, algumas propriedades desses biomateriais como a composição, design e morfologia da superfície precisam ser consideradas a fim de alcançar uma boa osseointegração, e não uma fibrointegração. **Objetivo:** essa revisão busca elucidar os mecanismos de interação entre células e proteínas com as superfícies dos implantes dentários. **Materiais e Métodos:** a pesquisa consistiu em um viés qualitativo nos idiomas inglês e português nas PubMed (MEDLINE), Bireme (LILACS) e Google Acadêmico. **Resultados:** após a implantação, primeiramente, vai ocorrer o processo de angiogênese e depois a regeneração dos demais tecidos (formação e neoformação óssea), caracterizando a osseointegração. No entanto, se não houver biocompatibilidade, a resposta celular vai caracterizar uma resposta de corpo estranho (fibrointegração). Além disso, no processo de osseointegração, que ocorre em escala nano, forma-se um ancoramento proteico entre o periósteo e o implante. **Conclusão:** Pode-se concluir que essas interações entre células-proteínas-implantes são indispensáveis para um melhor entendimento das respostas celulares de implantes dentários e o papel das proteínas, dando destaque para a integrina, que irá mediar o processo de osseointegração.

**Palavras-chave:** osseointegração; fibrointegração; biomateriais; implantes dentários.

## CELL-PROTEIN-IMPLANT INTERACTION IN THE OSSEOINTEGRATION PROCESS.

### Abstract

**Introduction:** dental implants are biomaterials that have high biocompatibility and are highly promising as surgical-rehabilitating devices in dentistry. However, some these biomaterials properties such as composition, design and surface morphology need to be considered in order to achieve good osseointegration, not fibrointegration. **Objective:** this review seeks to elucidate the interaction mechanisms between cells and proteins with the dental implants surfaces. **Materials and Methods:** The research consisted of a qualitative bias in English and Portuguese in PubMed (MEDLINE), Bireme (LILACS) and Academic Google. **Results:** After implantation, the angiogenesis process will occur at first and then the regeneration of other tissues (bone formation and neoformation), characterizing osseointegration. However, if there is no biocompatibility, the cellular response will characterize a foreign body response (fibrointegration). Furthermore, in the nanoscale osseointegration process, a protein anchorage is formed between the periosteum and the implant, and the integrin, which is a transmembrane protein, plays a key role in this process, mediating these connections. **Conclusion:** It can be concluded that these interactions between cells-proteins-implants are essential for a better understanding of the cellular responses of dental implants and the role of proteins, with emphasis on integrin, which will mediate the osseointegration process.

**Keywords:** osseointegration; fibrointegration; biomaterials; dental implants.

**Instituição afiliada:** <sup>1</sup>Departamento de Ciências dos Materiais, Instituto Militar de Engenharia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 03 de Janeiro, revisado em 25 de Janeiro, aceito para publicação em 6 de Fevereiro e publicado em 28 de Janeiro de 2022.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2022v4n2p44-59>

**Autor correspondente:** Marvin Nascimento [mvnascimento@hotmail.com.br](mailto:mvnascimento@hotmail.com.br)



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## INTRODUÇÃO

Os biomateriais são amplamente usados nas áreas biomédicas para diversas aplicações para devolver função dos organismos e não causar efeito de corpo estranho.<sup>1</sup> Na odontologia, o implante dentário de titânio comercialmente puro (Ticp) e da liga Ti-6Al-4V se destacam como biomateriais para a reabilitação estético-funcional na substituição das próteses dentárias convencionais.<sup>2</sup>

No planejamento cirúrgico para o uso dos implantes é importante considerar as características envolvidas na regeneração e remodelação do tecido ósseo, além das propriedades de composição, *design* (forma) e morfologia da superfície do biomaterial, para alcançar estabilidade primária, induzir a osseointegração, atingindo uma estabilidade secundária, ingressar na estabilidade terciária ao manter a osseointegração e evitar a fibrointegração.<sup>3</sup>

O conceito de osseointegração propõe a ideia de regeneração óssea, cujo tecido fica ancorado por proteínas na superfície do implante.<sup>4</sup> Assim, a partir da adsorção de proteínas do plasma sanguíneo (formação de uma matriz provisória) ocorre a diferenciação e produção de matriz óssea na interface com a superfície do implante.<sup>5</sup>

Desse modo, não ocorre ligação direta do osso com a superfície dos implantes, visto que existe um ligamento proteico ao redor do implante, o qual caracteriza o ligamento peri-implantar. Neste processo, a integrina, uma glicoproteína da membrana plasmática, atua no controle da resposta celular e na interação biológica com os biomateriais.<sup>6</sup> O objetivo dessa revisão narrativa é apresentar os mecanismos de interação entre células e proteínas com as superfícies dos implantes dentários.

## METODOLOGIA

Esse trabalho trata-se de uma revisão da literatura. A busca foi realizada por meio de bases secundárias, sem restrição de idiomas, abrangendo os últimos onze anos. As seguintes plataformas de dados foram utilizadas como instrumento de busca: PubMed (MEDLINE), Bireme (LILACS) e Google Acadêmico. Os descritores submetidos foram: “*biomaterials*”, “*dental implants*”, “*dental implants surfaces*”, “*bone tissue*”, “*bone cells*”, “*bone matrix*”, “*bone proteins*”, “*osteogenesis*”, “*osseointegration*”, “*osseointegration AND dental implants*”. Também foram realizadas buscas manuais nas referências dos artigos e livros pesquisados. O principal critério de inclusão dos artigos foi que abordassem o processo de interação entre as células, proteínas e biomateriais.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Tecido Ósseo e Composição da Matriz Extracelular Óssea

O tecido ósseo é composto por uma matriz óssea calcificada que contém quatro principais tipos de células: células progenitoras, osteoblastos, osteócitos e osteoclastos (Quadro 01).<sup>7</sup> Essa matriz pode ser dividida em uma porção orgânica (35% do peso seco) e inorgânica. A primeira é constituída por fibras colagenosas, proteínas não colagenosas, proteoglicanos e água de solvatação. A parte inorgânica é formada por minerais, principalmente cálcio e fósforo.<sup>8</sup>

**Quadro 1: Células do Tecido Ósseo**

Origem	Características
<b>Osteoprogenitoras</b>	
<b>Mesênquima</b>	Células mais ativas durante o processo de crescimento ósseo. Apresenta potencialidade para se diferenciar nos osteoblastos.
<b>Osteoblastos</b>	
<b>Células Osteoprogenitoras</b>	Realiza a síntese de fibras colagenosas do tipo I e outras proteínas como a osteocalcina, a osteopontina, sialoproteína óssea, fibronectina, vitronectina, a glicoproteína ácida óssea, a trombospondina. Essas proteínas atuam na adesão dos osteoblastos na superfície óssea, do fator transformador beta (TGF $\beta$ 1) e do fator de crescimento (ação parácrina e autócrina concomitantemente).
<b>Osteócitos</b>	
<b>Osteoblastos</b>	Células maduras do tecido ósseo. São responsáveis pela manutenção do tecido ósseo.
<b>Osteoclastos</b>	
<b>Precursor Comum ao dos Monócitos</b>	Responsáveis pela reabsorção óssea. Fazem a secreção de osteopontina (glicoproteína fosforilada rica em ácido siálico e capaz de mediar a adesão seletiva da integrina $\alpha_v\beta_3$ ao osso).

Adaptado de Kierszenbaum (2016)<sup>7</sup>, Gitirana (2013)<sup>8</sup>, Nakahama (2010)<sup>9</sup>, Graham *et al.* (2013)<sup>10</sup>, Sims *et al.* (2014)<sup>11</sup>.

Cerca de 90% da matriz orgânica óssea é constituída por fibras colagenosas do tipo I (colágeno do tipo I associado com colágeno do tipo III e tipo V), que se organizam em feixes espessos com grande quantidade de ligações cruzadas. A substância fundamental amorfa é composta por proteoglicanos, glicosaminoglicanos (GAG) e glicoproteínas. Os GAG's sulfatados, principalmente condroitinsulfato e queratansulfato, estão associados a pequenas proteínas, formando moléculas de proteoglicanos. Esses proteoglicanos têm a capacidade de fazer uma ligação covalente com o hialuronano, gerando agregados de proteoglicanos. As glicoproteínas (Quadro 02), como osteocalcina, osteopontina e osteonectina, também participam do processo de osteogênese; a síntese dessas glicoproteínas é estimulada pela vitamina D.<sup>7,8-12</sup>

**Quadro 2: Glicoproteínas da Matriz Óssea**

<b>Proteínas</b>	<b>Características</b>
<b>Osteocalcina</b>	Secretada exclusivamente pelos osteoblastos; mineralização de matriz óssea e na homeostase do íon cálcio.
<b>Osteonectina</b>	Proteína frequentemente sob a forma de um complexo covalentemente (complexo osteonectina-osteoadarina); se liga fortemente à hidroxiapatita; afinidade tanto para o colágeno quanto para o cálcio do tecido ósseo.
<b>Sialoproteína Óssea (Osteopontina)</b>	Esta proteína possui sítios de ligação para componentes da matriz e para as integrinas.
<b>Proteínas Morfogenéticas Ósseas</b>	Grupo de fatores de crescimento que induzem a formação do osso.
<b>Fibronectina</b>	Proteína circulante do plasma de caráter transitório, ou ainda sob como fibrilas insolúveis (parte da matriz extracelular); pode se ligar ao colágeno e às superfícies celulares (através de uma integrina); alta afinidade pela fibrina.

Adaptado de Aszódi *et al.* (2000)<sup>13</sup>, Helfrich *et al.* (2008)<sup>14</sup>, Zohar (2012)<sup>15</sup>, Sroga & Vashshth (2018)<sup>16</sup>.

Os componentes inorgânicos compreendem a proporção de 65% (peso seco), formados por cálcio, fósforo, bicarbonato, magnésio, sódio, potássio, citrato, carbonato, fluorita, zinco, bário e estrôncio. A porção majoritária de cálcio e o fósforo se encontram na forma de cristais de hidroxiapatita  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ . No entanto, a grande quantidade de cálcio também pode ser observada em forma amorfa.<sup>12</sup> Esses cristais de hidroxiapatita são encontrados ao longo das fibras colagenosas e se organizam nos intervalos entre as moléculas de tropocolágeno. A superfície livre dos cristais é envolta pela substância fundamental, que atrai água, formando uma capa de solvatação, importante para a troca iônica com o líquido extracelular.<sup>17</sup>

Existem membranas de tecido conjuntivo denso que envolvem as estruturas ósseas, o perióstio. Partindo desse perióstio, existem fibras colagenosas específicas (fibras de *Sharpey*) que são responsáveis por fixar o perióstio ao osso e por permear a vascularização e nutrição dos elementos ósseos para o tecido hematopoiético (medula óssea). Do mesmo modo, existem vasos da medula óssea que se direcionam ao perióstio e fazem a circulação periférica. Concomitantemente, existe um tecido conjuntivo muito frouxo (escasso, podendo ser apenas uma camada de células osteoblastos e osteoclastos) que reveste a cavidade central dos ossos, o endóstio.<sup>8</sup>

### **Implantes Dentários e Tratamentos de Superfície**

Os biomateriais são dispositivos biocompatíveis usados para substituir uma parte do tecido ou órgão danificado para devolver a capacidade funcional e mimetizar as propriedades físico-químicas com reposta de corpo estranho mínima.<sup>1</sup> Os biomateriais são implantados de modo que ocupem a anatomia local e estimulam o micro ou macroambiente, fornecendo os mecanismos de regeneração tecidual para promover a interação célula-biomaterial.<sup>3</sup>

O planejamento das cirurgias para instalação dos implantes e da adaptação protética deve levar em consideração alguns parâmetros, como a disponibilidade de volume ósseo, condição oclusal e periodontal, e relação de homeostase de saúde bucal.<sup>18</sup>

Quanto à morfologia, estes implantes podem variar a forma, dimensão, volume, superfície, formas dos filetes das roscas, conexão implante-pilar, morfologia da superfície, composição química da superfície, molhabilidade e energia da superfície. A morfologia da superfície dos implantes dentários é extremamente relevante para a osseointegração e pode ser classificada em macro, micro e nanoescala.<sup>19</sup> A macrogeometria determinada pela geometria visível (dimensões, filetes das roscas e forma do corpo) é importante para o local peri-implantar.<sup>20</sup> As características micro e nanogeométricas da superfície (Quadro 3), como morfologia, molhabilidade e composição química influenciam no processo da osseointegração.<sup>21,22</sup>

### **Quadro 3: Características das Morfologias dos Implantes Antes e Após o**

### Tratamento de Superfície

Tratamento	Características
<b>Usinado</b>	Caracterizado por pequenas ranhuras oriundas do processo de fabricação que permitem o processo de mineralização do osso em direção ao implante (superfície não indutora). A superfície é anisotrópica. A rugosidade é entre 0,5 $\mu\text{m}$ e 1 $\mu\text{m}$ .
<b>Plasma Spray</b>	Tratamento feito com gás aquecido entre 10.000°C e 30.000°C. As partículas são lançadas com grandes velocidades contra o implante e, após resfriamento, ficam aderidas. Emprega-se partículas de Ti e hidroxiapatita. Tratamento em desuso na odontologia.
<b>Jateamento</b>	A superfície do implante é jateada com partículas de $\text{Al}_2\text{O}_3$ ou de $\text{TiO}_2$ . Superfície com depressões irregulares. A rugosidade é proporcional ao tamanho das partículas, do tempo e da pressão do equipamento de jatear. Os resíduos de partículas aderidas de $\text{Al}_2\text{O}_3$ na superfície do implante são considerados contaminantes e são prejudiciais para a osseointegração. O uso de partículas de $\text{TiO}_2$ para jatear no lugar da $\text{Al}_2\text{O}_3$ minimiza a contaminação da superfície do implante.
<b>Jateamento após Ataque Ácido</b>	As superfícies são jateadas com partículas de 250-500 $\mu\text{m}$ para produzir macrorrugosidades e, a seguir em seguida, são tratadas com ácido ( $\text{HCl}/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) para formar microrrugosidade. Em alguns casos os esses implantes são processados sob atmosfera de nitrogênio e armazenados em NaCl isotônico.
<b>Ataque Ácido</b>	O implante é imerso em uma substância ácida. As concentrações dos ácidos, o tempo e a temperatura são fatores determinantes da microestrutura da superfície. O processo mais utilizado é o duplo ataque ácido com ácido sulfúrico e o clorídrico.
<b>Anodização</b>	Os implantes são submetidos a tratamento eletrolítico para formar uma camada mais espessa de óxido. O aumento da espessura da camada de

	TiO <sub>2</sub> e a adição de outros elementos P e Ca potencializam a osseointegração.
<b>Revestimentos Biomiméticos</b>	O tratamento consiste na precipitação heterogênea de fosfato de cálcio sob condições fisiológicas de temperatura e <i>pH</i> . Em alguns casos, o revestimento é liberado, gradualmente, aumentam a osseocondutividade e potencializam a formação do osso em torno do implante. O fosfato de cálcio é um biomaterial para reposição e regeneração do tecido ósseo com algumas características semelhantes com a fase mineral de tecido ósseo, dentes e tecidos calcificados. Os revestimentos possuem excelente biocompatibilidade, bioatividade, ausência de toxicidade e as taxas de degradação variam com a composição da superfície.

Adaptado de Coelho *et al.* (2015)<sup>20</sup>, Elias & Meirelles (2010)<sup>22</sup>, Jemat *et al.* (2015)<sup>23</sup>, Smeets *et al.* (2016)<sup>24</sup>, Silva *et al.* (2016)<sup>25</sup>.

Além disso, de acordo com a interação osso-implante em função da proximidade física, pode-se destacar a estabilidade primária e secundária. A primeira é medida pela resistência máxima ao movimento do implante no final da inserção. Depende do coeficiente de atrito entre o implante e o osso, e a estabilidade que se atinge é puramente mecânica, ocorrendo a interação entre os filetes das roscas interna e dependendo das dimensões do alvéolo (osseocompressão). Quanto mais resistente o movimento de inserção, maior a estabilidade primária. Decresce com o tempo, normalmente em semanas, devido à remodelação óssea na interface implante/osso (remodelação).<sup>20-26</sup>

Já a segunda é caracterizada pela osseointegração. Sua estabilidade aumenta à medida que a estabilidade primária diminui. Nela, ocorre a interação diamétrica entre rosca externa e cavidade do implante, e o interespaço (espaço de osteocondução) entre tecido ósseo-implante é definido como câmara de regeneração (formação de uma matriz provisória de tecido de granulação) que, posteriormente, vai subsidiar o ligamento peri-implantar.<sup>26,27</sup>

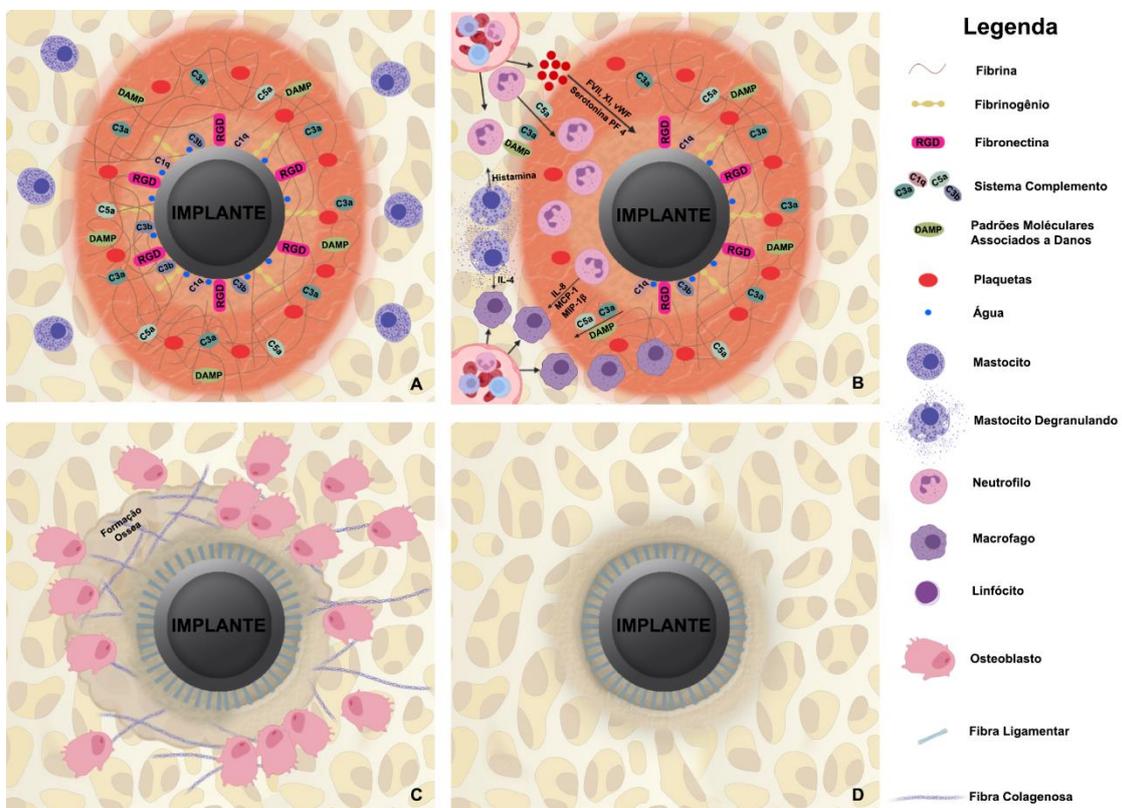
De modo geral, os princípios de biocompatibilidade e osseointegração como condições essenciais sustentam qualquer atividade implantar. Assim como a interação físico, química e biológica de como o tecido ósseo encontra-se firmemente ancorado na superfície do Ti.<sup>20-22</sup> Além disso, a partir desses conceitos introdutórios de implantes até estudos mais avançados, essas relações e propriedades especificam a tecnologia e filosofia da odontologia neomoderna.

### Resposta Celular aos Biomateriais Implantados

O conceito de osseointegração surgiu em 1960, com os estudos de Brånemark, o qual apresentou a ideia de que o tecido ósseo estava firmemente ancorado na superfície de Ti (escala micro) e que esse biomaterial estava implantado em defeitos ósseos. Após estes trabalhos, surgiu a concepção de que a biocompatibilidade de um material é uma propriedade imprescindível para uma excelente ligação entre o tecido ósseo e o biomaterial.<sup>28</sup> O processo de osseointegração permite a ancoragem do implante endósseo para que o mesmo suporte cargas mastigatórias funcionasse. Esse processo pode ser subdividido em três fases: osteocondução, formação óssea e remodelação óssea.<sup>29</sup>

O processo de osteocondução é caracterizado pela migração de células osteogênicas em direção à superfície do implante. Isso pode ser determinado em termos de atividade de fixação, proliferação e diferenciação/expressão de osteocalcina, osteopontina e fibronectina.<sup>30</sup> A osteocondução faz parte do processo *in natura* da remodelação óssea. A diferença é a presença do coágulo sanguíneo em contato com a superfície do implante na reparação peri-implantar. A angiogênese precede a osteogênese tanto no reparo quanto na remodelação (Figura 1).<sup>29</sup>

**Figura 1: Processo de Osseointegração**

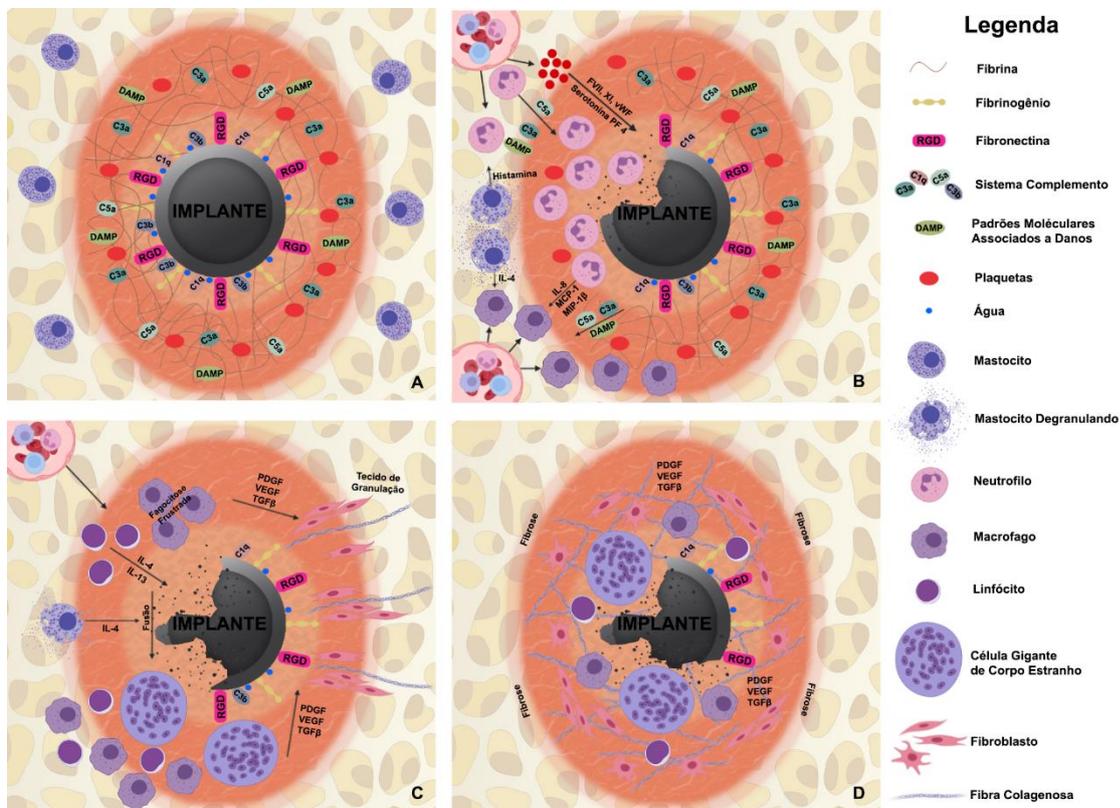


**Legenda:** Representação do processo de osseointegração. **(A)** representação do implante

de Ti recém instalado. Formação de tecido de granulação e uma matriz provisória ao entorno do implante (ferida cirúrgica); **(B)** resposta inflamatória e imunológica mediada pela degranulação de mastócitos (histamina) recrutando neutrófilos, seguida pela liberação de mediadores inflamatórios por mastócitos (IL-4) e por neutrófilos para induzir o recrutamento de macrófagos; **(C)** migração de osteoblastos, formação e remodelação óssea, estruturação de um ligamento proteico ao redor do implante; **(D)** implante osseointegrado. **Fonte:** created with Biorender (2021); Klopfleisch *et al.* (2017)<sup>35</sup>.

À medida que as células se aproximam da superfície do biomaterial, essas sofrem diferenciação e depositam matriz óssea diretamente sobre a superfície do implante. Durante todo o processo, que é permeado pela adsorção de proteínas do plasma sanguíneo, os fenômenos envolvidos são lentos e levam alguns dias para que a deposição osteogênica atinja a superfície do implante.<sup>5-31,32</sup> Ao contrário do processo de osseointegração, existe a fibrointegração (Figura 2), que ao invés de promover essa proliferação e regeneração celular - e assim a reconstituição normal de reparação - o tecido ao redor do implante é substituído por tecido cicatricial caracterizado por um tecido conjuntivo frouxo.

Figura 2: Processo de Fibrointegração



**Legenda:** Representação do processo de fibrointegração. **(A)** representação do implante de Ti recém instalado. Formação de tecido de granulação e uma matriz provisória ao entorno do implante (ferida cirúrgica); **(B)** início da degradação do implante, inflamação aguda

sendo caracterizada pela degranulação de mastócitos (histamina) recrutando neutrófilos, seguida pela liberação de mediadores inflamatórios por mastocitos (IL-4) e por neutrófilos para induzir o recrutamento de macrófagos; **(C)** progressão da degradação do implante, cronificação da inflamação com presença de linfócitos (principalmente, os linfócitos T) e células gigantes de corpo estranho; **(D)** implante degradado, formação de tecido cicatricial (fibrose), presença de remanescente de fibroblastos. **Fonte:** created with Biorender (2021); Klopfleisch *et al.* (2017)<sup>35</sup>.

No início do processo, após a implantação, uma sequência de respostas imunes de caráter inflamatório, associadas ao sistema complemento são mediadas na região peri-implantar. Em segundos, é formada uma matriz provisória de proteínas do plasma sanguíneo (2-5nm).<sup>33</sup> Essa matriz se desenvolve em coágulo que vai ser caracterizado, majoritariamente, por fibrina. Nesse momento, todas as células começam a interagir com a matriz provisória.<sup>34</sup> A partir desse processo e da respectiva resposta de biocompatibilidade do implante dentário com o tecido ósseo é que será determinado o tipo de integração que irá acontecer.

### **Interação das Proteínas com a Superfície dos Implantes Dentários**

O efeito Vroman descreve a fase inicial da adsorção e dessorção de proteínas. As proteínas com alta mobilidade, como a albumina, são as primeiras a serem adsorvidas após a inserção do implante e com o tempo são substituídas por outras proteínas como fibrinogênio (fator I), cininogênio de alto peso molecular (HMWK), fibronectina e vitronectina. Todo o processo de ancoramento é influenciado pelas características da superfície do implante.<sup>35</sup> Ainda na fase inicial de osseointegração, a trombina e o fibrinogênio aderem à superfície do implante e, posteriormente, os neutrófilos povoam o local receptor do implante antes que os monócitos e macrófagos se infiltrem na área. Cinco dias após a implantação já existe tecido ósseo recém-formado, ocorrendo a osseointegração em torno de oito a doze semanas.<sup>36</sup>

A adsorção proteica sobre a superfície do implante cria uma camada de interseção entre célula-implante, caracterizando uma sequência de ancoramentos proteicos ao redor do implante, proporcionando um espaço de osteocondução que vai subsidiar o ligamento osteocondutor, que é o ligamento peri-implantar.

A adsorção de proteínas é um dos primeiros eventos que ocorre na interrelação de adesão entre as células/tecido com a superfície dos biomateriais. Essas proteínas facilitam e regulam os eventos celulares para a regeneração tecidual, de modo que as propriedades da superfície do material, principalmente, a rugosidade, também influenciam na quantidade e propriedades das proteínas.<sup>1</sup> As propriedades físico-químicas do biomaterial como *pH*, temperatura, sistema solvente circundante, forças iônicas, concentração de diferentes proteínas, ou até mesmo o tamanho e estrutura dessas proteínas afetam o comportamento da adsorção proteica.<sup>37</sup> A adsorção das proteínas

ocorre, em monocamada e não por empilhamento, em alguns segundos a partir da implantação do biomaterial. As células não têm contato direto com a superfície do biomaterial, o que caracteriza a resposta de corpo implantar pela natureza da adsorção proteica.<sup>38</sup>

## CONCLUSÃO

No presente trabalho foram apresentados os conceitos e processos envolvidos na osseointegração dos implantes de Ti. Esses conceitos são essenciais para entender a influência da composição e dos tratamentos da superfície dos implantes de Ti e para analisar os mecanismos da resposta biológica entre células do tecido ósseo com os biomateriais em escala micrométrica. No processo de osseointegração, a integrina é uma das principais proteínas que media o ancoramento entre o tecido ósseo (periósteo) e o implante. A integrina atua como mediador da transmembrana com os ligamentos proteicos entre as duas interfaces. As interações entre as células-proteínas-implantes são indispensáveis para entender as respostas celulares diante de dispositivos implantados e que envolve a osseointegração.

## REFERENCIAS

1. Othman Z, Pastor BC, van Rijt S, Habibovic P. Understanding interactions between biomaterials and biological systems using proteomics. *Biomaterials*. 2018. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.03.020
2. Qian J, Wennerberg A, Albrektsson T. Reasons for Marginal Bone Loss around Oral Implants. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2012 14(6), 792–807. doi:10.1111/cid.12014
3. Abdulghani S, Mitchell GR. Biomaterials for In Situ Tissue Regeneration: A Review. *Biomoléculas*. 2019 nov; 9 (11): 750. doi: 10.3390/biom9110750
4. Mendes VC, Davies JE. Uma nova perspectiva sobre a biologia da osseointegração / A new perspective in the biology of osseointegration. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent*;70(2):166-171, abr.-jun. 2016. ilus, graf.
5. Davies JE. Bone bonding at natural and biomaterial surfaces. *Biomaterials*. 2007;28(34):5058–67.
6. Andrés JG. Get a grip: integrins in cell–biomaterial interactions. 2005, 26(36), 7525–7529. doi:10.1016/j.biomaterials.2005.05.029



7. Kierszenbaum, Abraham L. Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia. 4 ed. Rio De Janeiro: Elsevier Science - Contents Direct, 2016.
8. Gitirana LB. Coleção Conhecendo. Histologia dos tecidos. 1ª.ed. Rio de Janeiro: PUBLIT Soluções Editoriais, 2013. v. 1. 252p
9. Nakahama K. Cellular communications in bone homeostasis and repair. Cell Mol Life Sci. 2010 Dec;67(23):4001-9. doi: 10.1007/s00018-010-0479-3. Epub 2010 Aug 8. PMID: 20694737.
10. Graham JM, Ayati BP, Holstein SA, Martin JA. The role of osteocytes in targeted bone remodeling: a mathematical model. PLoS One. 2013;8(5):e63884. Published 2013 May 22. doi:10.1371/journal.pone.0063884
11. Sims NA, Vrahnas C. Regulation of cortical and trabecular bone mass by communication between osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. Arch Biochem Biophys. 2014 Nov 1;561:22-8. doi: 10.1016/j.abb.2014.05.015. Epub 2014 May 26. PMID: 24875146.
12. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biologia do tecido ósseo: estrutura, função e fatores que influenciam as células ósseas. Biomed Res Int. 2015; 2015: 421746. doi: 10.1155 / 2015/421746
13. Aszódi A, Bateman JF, Gustafsson E, Boot-Handford R, Fässler R. Mammalian skeletogenesis and extracellular matrix: what can we learn from knockout mice? Cell Structure and Function. 2000;25(2):73–84. doi: 10.1247/csf.25.73
14. Helfrich MH, Stenbeck G, Nesbitt MA, et al. Integrins and adhesion molecules. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, editors. Principles of Bone Biology. San Diego, Calif, USA: Academic Press, Elsevier; 2008. pp. 385–424
15. Zohar R. Signals between cells and matrix mediate bone regeneration. In: Tal P. H., editor. Bone Regeneration. InTech; 2012
16. Sroga GE, Vashishth D. Phosphorylation of Extracellular Bone Matrix Proteins and Its Contribution to Bone Fragility. J Bone Miner Res. 2018 Dec;33(12):2214-2229. doi: 10.1002/jbmr.3552. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30001467.
17. Alkhaibary A, Alharbi A, Alnefaie N, Oqalaa Almubarak A, Aloraidi A, Khairy S. Cranioplasty: A Comprehensive Review of the History, Materials, Surgical Aspects, and



- Complications. *World Neurosurg.* 2020 Jul;139:445-452. doi: 10.1016/j.wneu.2020.04.211. Epub 2020 May 6. PMID: 32387405.
18. Guillaume B. Dental implants: A review. *Morphologie.* 2016 (), S1286011516000291–. doi:10.1016/j.morpho.2016.02.002
19. Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental Materials.* 2007;23(7):844–854. doi: 10.1016/j.dental.2006.06.025.
20. Coelho PG, Jimbo R, Tovar N, Bonfante EA. Osseointegration: hierarchical designing encompassing the micrometer, micrometer, and nanometer length scales. *Dental Materials.* 2015;31(1):37–52. doi: 10.1016/j.dental.2014.10.007.
21. Dohan Ehrenfest DM, Coelho PG, Kang B.-S., Sul Y.-T., Albrektsson T. Classificação de superfícies de implante osseointegrado: materiais, química e topografia. *Tendências em Biotecnologia.* 2010; 28 (4): 198–206. doi: 10.1016 / j.tibtech.2009.12.003
22. Elias CN, Meirelles L. Improving osseointegration of dental implants. 2010, 7(2), 241–256. doi:10.1586/erd.09.74
23. Jemat A, Ghazali MJ, Razali M, Otsuka Y. Surface Modifications and their Effects on Titanium Dental Implants. *Biomed Res Int.* 2015; 791725. doi: 10.1155 / 2015/791725
24. Smeets R, Stadlinger B, Schwarz F, et al. Impacto das modificações da superfície dos implantes dentários na osseointegração. *Biomed Res Int.* 2016: 6285620. doi: 10.1155 / 2016/6285620
25. Silva F, Rodrigues F, Pamato S, Pereira J. Tratamento de superfície em implantes dentários: uma revisão de literatura. *Revista Da Faculdade De Odontologia – UPF.* 2016; 21(1). <https://doi.org/10.5335/rfo.v21i1.5256>
26. Verborgt O, Gibson GJ, Schaffler MB. Perda de integridade de osteócitos em associação com microdano e remodelação óssea após fadiga in vivo. *Journal of Bone and Mineral Research .* 2000; 15 (1): 60–67. doi: 10.1359 / jbmr.2000.15.1.60.
27. Marin C, Granato R, Suzuki M, Gil JN, Janal MN, Coelho PG. Avaliação histomorfológica e histomorfométrica de várias configurações de câmaras de cicatrização de implantes endósseos em tempos iniciais de implantação: um estudo em cães. *Pesquisa Clínica de*

- Implantes Orais. 2010; 21 (6): 577–583. doi: 10.1111 / j.1600-0501.2009.01853.x.
- 28.** Brånemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent.* 1983;50(3):399–410.
- 29.** Mendes VC, Davies JE. Uma nova perspectiva sobre a biologia da osseointegração / A new perspective in the biology of osseointegration. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent;*70(2):166-171, abr.-jun. 2016. ilus, graf.
- 30.** Letić-Gavrilović A, Scandurra R, Abe K. Genetic potential of interfacial guided osteogenesis in implant devices. *Dent Mater J.* 2000 Jun;19(2):99-132. doi: 10.4012/dmj.19.99. PMID: 11219100.
- 31.** Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont* 1998;11(5):391–401.
- 32.** Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ.* 2003;67(8):932–49.
- 33.** Insua A, Monje A, Wang H-L, Miron RJ. 2017. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. *J Biomed Mater Res Part A* 2017;105A:2075–2089.
- 34.** Zhang L, Cao Z, Bai T, Carr L, Ella-Menye JR, Irvin C, Ratner BD, Jiang S. Zwitterionic hydrogels implanted in mice resist the foreign-body reaction. *Nat Biotechnol.* 2013;31:553–556
- 35.** Klopffleisch R, Jung F. The pathology of the foreign body reaction against biomaterials. *J Biomed Mater Res Part A.* 2017;105A:927–940
- 36.** Kumar V, Abbas AK, Fausto NF. Acute and chronic inflammation. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto NF, editors. *Pathologic Basis of Disease.* Philadelphia: Saunders; 2004.
- 37.** Kastantin M, Langdon BB, Schwartz DK, A bottom-up approach to understanding protein layer formation at solid-liquid interfaces, *Adv. Colloid Interface Sci.* 2014; 207, 240e252, <https://doi.org/10.1016/j.cis.2013.12.006>.
- 38.** Rabe M, Verdes D, Seeger S. Understanding protein adsorption phenomena at solid surfaces, *Adv. Colloid Interface Sci.* 2011;162 87e106, <https://doi.org/10.1016/j.cis.2010.12.007>.