

O universo científico da nova Implantodontia

ImplantNews

Revisão da Literatura

Nanoestruturas e a resposta óssea.
Uma alternativa segura para a reabilitação
com implantes osseointegráveis?

Luiz Meirelles

V. 7 - Nº 2 - Março/Abril 2010 ISSN 1678-6661

Nanoestruturas e a resposta óssea. Uma alternativa segura para a reabilitação com implantes osseointegráveis?

Nanostructures and bone response. Safe alternative for rehabilitation with osseointegrated implants?

Luiz Meirelles*

Resumo

A evolução das superfícies dos implantes osseointegrados ocorre em paralelo com o desenvolvimento de novas tecnologias. A aplicação da nanotecnologia corresponde a mais uma etapa no desenvolvimento da superfície dos implantes dentários e os resultados indicam uma melhora na resposta óssea em implantes conhecidos como "nanomodificados". Ainda não está claro como as nanoestruturas atuam na regeneração do tecido ósseo, mas duas hipóteses são apontadas como mais prováveis: a existência de nanoestruturas no tecido ósseo e a interação entre as biomoléculas-células-implante, que também ocorre na escala nanométrica. Hoje, temos diferentes métodos para a análise tridimensional quantitativa e qualitativa das superfícies dos implantes dentários e o correto processamento e avaliação dos dados é fundamental para compreensão dos resultados que irão auxiliar no desenvolvimento da área. A presença de nanoestruturas na superfície dos implantes não garante uma resposta óssea adequada. O objetivo é determinar a nanotopografia ideal para melhorar a resposta óssea, através da caracterização individual de cada nanoestrutura na superfície do implante, quantificando as dimensões, densidade e orientação.

u nitermos - Nanoestruturas; Formação óssea; Osseointegração.

Abst RAct

The evolution of osseointegrated implant surfaces occurs in parallel with the development of new technologies. The application of nanotechnology corresponds to one further step on the development of dental implant surfaces and the results demonstrate the enhanced bone formation to the implants so called "nanomodified". However, it is not yet clear how the nanostructures act during healing phase and two hypotheses may explain such results: the presence of nanostructures on bone tissue and the interaction of biomolecules-cells-implant that also occurs at the nanolevel scale. Nowadays, different techniques are available for quantitative and qualitative three-dimensional implant surface analysis, and correct evaluation of results is a fundamental requirement for the development of the field. The presence of nanostructures on the implant surface does not imply on a proper bone response. The goal is to determine the ideal nanotopographic to improve bone response based on the characterization of each individual nanostructure present on the implant surface, providing its dimensions, density and orientation

Key Words - Nanostructures; Bone formation; Osseointegration.

*PhD em Prótese Dentária - Universidade de Gotemburgo; Mestre em Prótese Dentária - FOP-Unicamp; Especialista em Prótese Dentária - FOP-Unicamp; Graduado em Odontologia - UFRJ.

Introdução

Diferentes modificações topográficas e químicas são atualmente utilizadas em implantes osseointegráveis para modular a resposta óssea. As modificações topográficas podem variar de canaletas com a largura em milímetros¹ a estruturas nanométricas²⁻³. Esforços recentes para desenvolver estruturas nanométricas na superfície de implantes osseointegráveis estão relacionados a estruturas com tamanho equivalente às encontradas no osso, que resulta em uma complexa topografia em três dimensões (3D)⁴. Além disto, as biomoléculas e células envolvidas na resposta inicial, depois da instalação do implante, vão interagir na escala nanométrica⁵.

Atualmente, a nanotecnologia oferece diferentes alternativas para modificar as superfícies de implantes osseointegráveis. Em paralelo, algumas técnicas com resolução na escala nanométrica estão contribuindo com informações importantes sobre a interação celular / tecidual e o material implantado.

A melhor compreensão do que ocorre na interface osso-implante na escala nanométrica pode ser uma importante fonte de conhecimento para o contínuo desenvolvimento da superfície dos implantes osseointegráveis e, talvez, nos ajude a entender o mecanismo biológico ligado ao sucesso ou falha do implante.

o que são nanoestruturas?

Para ser classificada como nanoestrutura, uma estrutura deve ter ao menos uma das três dimensões variando entre 1 a 100 nanômetros. O limite máximo de 100 nanômetros é baseado no Sistema Internacional de Unidades (The International System of Units⁶), mas na prática este valor máximo quando não ultrapassa 500 nm é geralmente classificado como nanoestrutura também, lembrando que 500 nm já corresponde a meio micrometro. Diferentes amostras

podem exibir nanoestruturas na superfície e é verdade que virtualmente qualquer amostra tem nanoestruturas. Será possível detectar nanoestruturas se caracterizarmos a superfície de uma moeda de um real, por exemplo, independente desta nanoestrutura não ter sido intencionalmente colocada ali. A presença de nanoestruturas é inerente a maioria das modificações utilizadas em superfícies de implantes osseointegráveis. Já é possível ver nanoestruturas relacionadas a fase inicial de usinagem de um implante dentário pelo método originalmente desenvolvido por P-I Brånemark e seus colaboradores⁷ (Figura 1), que pode sofrer várias alterações em seguida a usinagem, dependendo do processo químico/físico utilizado na preparação da superfície. Atualmente, o objetivo principal é criar uma nanotopografia que aumente a formação óssea; não é válido simplesmente adicionar nanoestruturas empiricamente.

Nanorrugosidade

Rugosidade é uma propriedade superficial preferencialmente descrita com parâmetros em 3D apresentados por alguns autores⁸. As diferentes estruturas presentes na superfície do material são medidas por um equipamento que irá processar as dimensões da superfície, das estruturas presentes na superfície e finalmente a interação entre a superfície e as estruturas, calculando os valores de rugosidade em função destas variáveis. Diferentes métodos químicos ou físicos podem ser utilizados para produzir uma rugosidade superficial específica que irá modular a resposta óssea. O desvio da altura média (S_a) é um parâmetro de amplitude muito utilizado para descrever a rugosidade superficial. Os parâmetros de amplitude, S_q e S_z também fazem parte deste grupo e são eficientes para fornecer informações da rugosidade somente em relação a altura das estruturas. Isto é, duas superfícies com o S_a similar podem ter características bem distintas e o valor do S_a sozinho não será capaz de mostrar as diferenças existentes. Nas Figuras 2 temos

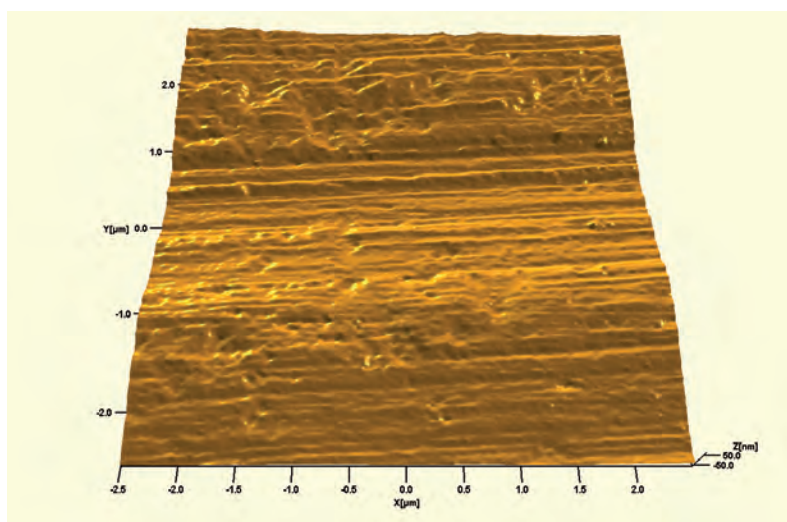
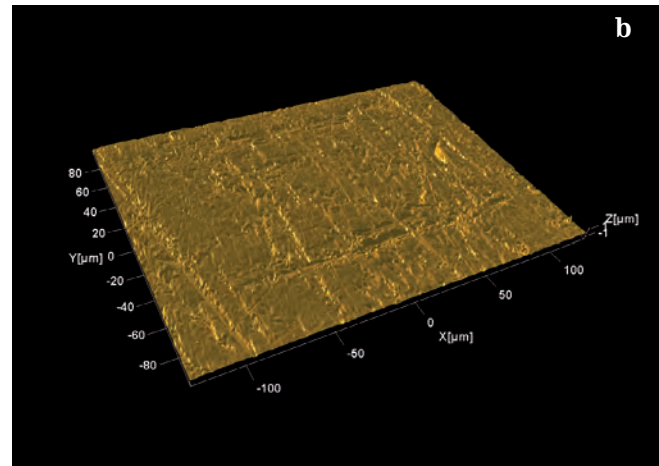
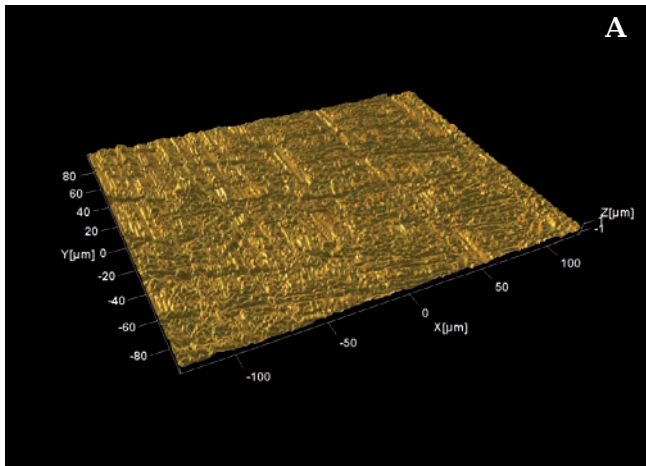


Figura 1

Implante original da década de 1980 usinado de acordo com as recomendações do Prof. P-I Brånemark. A presença de nanoestruturas pode ser verificada nesta análise com Microscópio de Força Atômica.



Figuras 2a e 2b

Dois implantes que apresentam valores de desvio da altura média (S_a) igual a $0,3\ \mu\text{m}$. Entretanto, outras características que diferenciam as duas superfícies, como densidade, tamanho e orientação das estruturas, são claramente observadas.

duas superfícies de implantes dentários experimentais com os valores S_a próximos, mas as superfícies possuem características diferentes entre si, em especial a densidade, o tamanho e a orientação das estruturas presentes. Podemos concluir que a caracterização da topografia dos implantes dentários, somente com parâmetros de amplitude, não é suficiente para descrever de forma adequada a complexidade de uma superfície.

Nanoestruturas e formação óssea

A implementação de nanoestruturas na superfície de implantes osseointegráveis é mais uma variável a ser caracterizada. Existem diferentes métodos conhecidos para implementar nanoestruturas e é muito provável que outras propriedades da superfície irão mudar simultaneamente. Os primeiros trabalhos avaliando a resposta óssea foram publicados recentemente^{2,9-11}. Em uma sequência de experimentos¹², nanoestruturas foram adicionadas a implantes polidos, onde microestruturas foram removidas e não detectadas durante a análise. Este tipo de experimento permitiu a análise da influência apenas das nanoestruturas na resposta óssea. Os resultados demonstraram que a densidade das nanoestruturas tiveram uma grande importância para a formação óssea e os valores de contato osso-implante variaram em função do número de nanoestruturas por μm^2 em implantes experimentais polidos.

Nanoestruturas implementadas em implantes moderadamente rugosos

A microrrugosidade ideal para formação óssea é obtida em implantes moderadamente rugosos¹³, com o desvio da altura média (S_a) igual a $1,5\ \mu\text{m}$. Considerando os resultados que indicaram a melhora da resposta óssea em implantes

polidos, onde foram adicionadas nanoestruturas, o próximo passo seria avaliar a resposta óssea a implantes *moderadamente rugosos* com nanoestruturas implementadas.

Duas alternativas podem ser seguidas para a implementação de nanoestruturas em implantes osseointegráveis: 1) adição e 2) subtração, como descrito anteriormente¹². A adição consiste geralmente na imersão do implante em uma solução contendo partículas com a dimensão controlada, que em conjunto com as estruturas presentes na superfície, irá determinar a dimensão final. A subtração consiste na remoção de material da camada mais externa da superfície, produzindo uma topografia única, que pode ser controlada por parâmetros do método escolhido, variando o tempo de imersão, a concentração da solução ou a temperatura de trabalho. Não existe risco em potencial na utilização de nanoestruturas quando estas estiverem adequadamente estáveis na superfície dos implantes dentários. A preocupação existe nos casos onde as nanoestruturas são adicionadas a superfície e apresentam o risco de deslocamento, o que representaria um risco de perda óssea associada a inflamação local em função da fagocitose desta partícula. Além da reabsorção óssea, existe o problema do rompimento da interface osso-implante quando esta estrutura "descola" da superfície. Em geral, a preocupação não afeta os métodos de subtração, pois a maioria dos problemas observados até hoje foram com partículas adicionadas e com dimensões maiores¹⁴⁻¹⁶.

Os resultados de diferentes experimentos demonstraram aumento de contato ósseo em implantes que combinaram micro e nanoestruturas. Em coelhos, após quatro semanas de cicatrização, foi demonstrado que a presença de nanoestruturas obtidas por adição de Ca/P ou obtidas através de subtração por ácido (HF) aumentou a formação óssea

quando comparada a implantes contendo microestruturas (sem nanoestruturas definidas). Outros trabalhos também demonstraram aumento na resposta óssea com a configuração de nano+micro estruturas quando comparadas com micro, apenas em humanos¹⁷⁻¹⁸ e ratos¹⁹. Alguns estudos não observaram benefício da implementação de nanoestruturas em relação a resposta óssea. Autores²⁰, em um estudo com acompanhamento de oito semanas em cachorro, obtiveram valores similares de contato osso-implante entre implantes micro comparados com micro+nano. O benefício da implementação de nanoestruturas ainda não é amplamente aceito na comunidade científica e vários fatores contribuem para isto, em especial a dificuldade de caracterização adequada da topografia em 3D na escala micrométrica e nanométrica. Futuros experimentos irão ajudar a esclarecer a importância das nanoestruturas na reposta óssea e a correta caracterização da superfície é um fator fundamental para a comparação e análise dos resultados.

Nanoestruturas, reabilitação e o que vem a seguir

A presença de nanoestruturas, independente da composição química, resulta em aumento do contato osso-implante. O próximo passo é determinar o tamanho e a distribuição

ideal das nanoestruturas na superfície para melhorar a resposta óssea. É possível obter diferentes configurações de nanoestruturas com os métodos atualmente disponíveis para alcançar a resposta óssea desejada. A resposta óssea na interface osso-implante é dependente do fator tempo e esta característica representa um desafio extra para o desenho da superfície ideal para implantes osseointegráveis. A superfície deve funcionar adequadamente nos momentos iniciais do processo inflamatório até anos mais tarde suportando as forças dinâmicas de mastigação, isto é, a superfície deve atrair as biomoléculas adequadas para a resposta óssea e ao mesmo tempo permitir a transmissão adequada da tensão na interface implante-osso por vários anos. Futuros trabalhos devem verificar os resultados a longo prazo dos implantes osseointegrados modificados com a técnica da adição, assegurando a integridade da interface osso-implante que irá determinar o sucesso da reabilitação.

Recebido em: fev/2010

Aprovado em: mar/2010

e endereço para correspondência:

Luiz meirelles

luizmeirelles@yahoo.com

Referências bibliográficas

- Hall J, Miranda-Burgos P, Sennerby L. Stimulation of directed bone growth at oxidized titanium implants by macroscopic grooves: an in vivo study. *Clin Implant Dent Relat Res Suppl.* 2005;7(1):76-82.
- Meirelles L, Arvidsson A, Andersson M, Kjellin P, Albrektsson T, Wennerberg A. Nano hydroxyapatite structures influence early bone formation. *J Biomed Mater Res A*; 2008.
- Meirelles L, Currie F, Jacobsson M, Albrektsson T, Wennerberg A. The effect of chemical and nanotopographical modifications on the early stages of osseointegration. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008;23(4):641-7.
- Weiner S, Traub W. Organization of hydroxyapatite crystals within collagen fibrils. *FEBS Lett* 1986;206(2):262-6.
- Aumailley M, Gayraud B. Structure and biological activity of the extracellular matrix. *J Mol Med* 1998;76(3-4):253-65.
- SI. The International System of Units. Disponível: <<http://www.bipm.org/em/si>>. Acesso em: fevereiro 2010.
- Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1969;3(2):81-100.
- Stout K-J SP, Dong WP, Mainsah E, Luo N, Mathia T, Zahouani H. The development of methods for characterization of roughness in three dimensions. EUR 15178 EN of commission of the European Communities, University of Birmingham. Birmingham; 1993.
- Meirelles L, Melin L, Peltola T, Kjellin P, Kangasniemi I, Currie F, Andersson M, Albrektsson T, Wennerberg A. Effect of hydroxyapatite and titania nanostructures on early in vivo bone response. *Clin Implant Dent Relat Res* 2008;10(4):245-54.
- Meirelles L, Albrektsson T, Kjellin P, Arvidsson A, Franke-Stenport V, Andersson M et al. Bone reaction to nano hydroxyapatite modified titanium implants placed in a gap-healing model. *J Biomed Mater Res A*; 2008.
- Mendes VC, Moineddin R, Davies JE. Discrete calcium phosphate nanocrystalline deposition enhances osteoconduction on titanium-based implant surfaces. *J Biomed Mater Res A*; 2008.
- Meirelles L. On nano size structures for enhanced early bone formation [PhD]. Gothenburg: Gothenburg University; 2007. Disponível em: <<http://www.gu.se/handle/2077/4736>>. Acesso em: fevereiro 2010.
- Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont* 2004;17(5):536-43.
- Bloebaum RD, Beeks D, Dorr LD, Savory CG, DuPont JA, Hofmann AA. Complications with hydroxyapatite particulate separation in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1994(298):19-26.
- Bloebaum RD, Zou L, Bachus KN, Shea KG, Hofmann AA, Dunn HK. Analysis of particles in acetabular components from patients with osteolysis. *Clin Orthop Relat Res* 1997;(338):109-18.
- Albrektsson T. Hydroxyapatite-coated implants: a case against their use. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56(11):1312-26.
- Orsini G, Piattelli M, Scarano A, Petrone G, Kenealy J, Piattelli A et al. Randomized, controlled histologic and histomorphometric evaluation of implants with nanometer-scale calcium phosphate added to the dual acid-etched surface in the human posterior maxilla. *J Periodontol* 2007;78(2):209-18.
- Goene RJ, Testori T, Trisi P. Influence of a nanometer-scale surface enhancement on de novo bone formation on titanium implants: a histomorphometric study in human maxillae. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007;27(3):211-9.
- Mendes VC, Moineddin R, Davies JE. The effect of discrete calcium phosphate nanocrystals on bone-bonding to titanium surfaces. *Biomaterials* 2007;28(32):4748-55.
- Vignoletti F, Johansson C, Albrektsson T, De Sanctis M, San Roman F, Sanz M. Early healing of implants placed into fresh extraction sockets: an experimental study in the beagle dog. *De novo bone formation. J Clin Periodontol* 2009;36(3):265-77.



Central de Atendimento
0800 777 5577
www.pibranemark.com