

**Isabella Falchetto Lacerda**

**Impacto da associação de nanopartículas à superfície do implante dentário na osseointegração: revisão sistemática**

Brasília  
2022



**Isabella Falchetto Lacerda**

**Impacto da associação de nanopartículas à superfície do implante dentário na osseointegração: revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Aline Úrsula R. Fernandes

Brasília  
2022



À minha família.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, pelas graças concedidas e por dar sentido à minha vida. Sou grata por ter me dado todas as condições e ter sido minha força para superar os obstáculos que surgiram durante a caminhada para a realização desse sonho.

Aos meus pais, Vagner e Giovana, que me criaram e educaram com todo o amor e dedicação, sendo os principais responsáveis por eu ser quem sou e ter chegado aonde cheguei. Obrigada pelo zelo, pela alegria e leveza que trazem aos meus dias, pelos ouvidos e pelo colo nos momentos difíceis, por me apoiarem e incentivarem na busca dos meus sonhos. Vocês são exemplo de vida e inspiração para mim todos os dias.

Às minhas irmãs, Débora e Letícia, que são minhas melhores amigas e maiores companheiras. Obrigada por todas as memórias, pelas risadas, pelas aventuras e por me ensinarem tanto. Vocês são luz e alegria em minha vida.

Ao meu namorado, Leonardo, por me acompanhar em todos os momentos, comemorando minhas conquistas e me dando forças nos momentos difíceis. Agradeço por acreditar em mim, por me fazer sonhar mais alto, por trazer equilíbrio à minha vida e por todo o amor e paciência.

Aos meus familiares e amigos, que ajudaram a tornar os dias mais leves e divertidos. Agradeço pelas experiências e momentos inesquecíveis que vivemos juntos, por me acolherem sempre que precisei, por serem exemplos para mim.

Aos meus amigos e colegas da septuagésima quarta turma de Odontologia da Universidade de Brasília, que viveram e compartilharam comigo o sonho de fazer Odontologia. Sou grata por ajudarem no meu crescimento pessoal e profissional e viverem

comigo a intensidade desses anos. Sou grata especialmente a minha eterna dupla, Andressa, que esteve ao meu lado desde o início.

À minha orientadora e amiga Professora Aline, por ter me ensinado a verdadeira Odontologia, aquela que transcende para o cuidado integral da pessoa. Obrigada por me acolher e acompanhar desde o início do curso, por toda a experiência e conselhos passados, pela ajuda, paciência, dedicação e incentivo a ir além do que eu acreditava ser capaz.

Aos meus professores de graduação, por serem fonte de conhecimento e inspiração. Obrigada pela dedicação, pelo apoio e por suscitarem em mim ainda mais a paixão pela Odontologia. Vocês me mostraram o poder do conhecimento, me ensinaram que sua busca deve ser incessante e que a maior recompensa é poder compartilhá-lo.





## EPÍGRAFE

“Que a tua vida não seja uma vida estéril. Sê útil. Deixa rasto.  
Ilumina com o esplendor da tua fé e do teu amor”.

*José Maria Escrivá*



## RESUMO

LACERDA, Isabella Falchetto. Impacto da associação de nanopartículas à superfície do implante dentário na osseointegração: revisão sistemática. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

**Objetivo:** Avaliar o impacto da associação de nanopartículas à superfície do implante dentário na osseointegração. **Metodologia:** Foram identificados ensaios clínicos randomizados e estudos *in vivo*, através de busca eletrônica nas seguintes bases de dados: PubMed, SciELO, LILACS, Web of Science, Medline, Embase, SCOPUS e Cochrane, utilizando estratégias de busca individualizadas. Foi feita busca adicional na literatura cinzenta, utilizando o Google Acadêmico, e nas referências dos artigos encontrados. Foram incluídos estudos que compararam a osseointegração de implantes de titânio com e sem adição de nanopartículas. A seleção foi dividida em duas etapas: remoção das duplicatas e avaliação segundo a leitura de títulos e resumos e, em seguida, avaliação a partir da leitura dos artigos na íntegra. A qualidade metodológica dos artigos incluídos foi avaliada utilizando a ferramenta *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist* e a qualidade da evidência foi acessada pelo sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). **Resultados:** De 2144 citações identificadas, 56 estudos, que preencheram os critérios de elegibilidade, foram incluídos na revisão. A amostra total consistiu em 5114 implantes instalados em 53 pacientes e 2127 animais. Quatro ensaios clínicos randomizados (100%) observaram melhor osseointegração nos implantes cobertos com nanopartículas, assim como 37 estudos *in vivo* (71%). Os ensaios clínicos randomizados apresentaram risco de viés variando de alto a baixo,

enquanto os estudos *in vivo* apresentaram risco de viés baixo ou moderado. Os ensaios clínicos randomizados apresentaram alta qualidade de evidência e força de recomendação, em contrapartida, os estudos *in vivo* apresentaram qualidade muito baixa. **Conclusão:** A associação de nanopartículas à superfície dos implantes se mostrou promissora, causando impacto positivo nos estágios iniciais da osseointegração.

## ABSTRACT

LACERDA, Isabella Falchetto. Impact of the association of nanoparticles to the surface of dental implants on osseointegration: systematic review. 2022. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

**Objective:** To evaluate the impact of the association of nanoparticles to the implant surface on osseointegration. **Material and methods:** Randomized clinical trials and *in vivo* studies were identified through electronic searches in the databases: PubMed, SciELO, LILACS, Web of Science, Medline, Embase, SCOPUS e Cochrane, using individualized strategies. Additional research was done in the gray literature, using the Google Scholar, and in the references of the articles found. Studies comparing the osseointegration of titanium implants with and without the addition of nanoparticles were included. Selection was made in two steps: removal of duplicates and evaluation of titles and abstracts, and then evaluation of complete articles. Quality of methodology was assessed with the tool Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist, and evaluation of the quality of evidence was evaluated with the system Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). **Results:** From 2144 identified studies, 56 met the eligibility criteria, and were included in the review. Total sample consisted of 5114 implants placed in 53 patients and 2127 animals. Four randomized clinical trials (100%) observed better osseointegration in implants coated with nanoparticles, as well as 37 studies *in vivo* (71%). Randomized clinical trials had a high to low risk of bias, while *in vivo* studies had a low or moderate risk of bias. Randomized clinical trials showed high quality of evidence and strength of recommendation, in contrast, the *in vivo* studies showed very low quality. **Conclusion:**

The association of nanoparticles to the surface of implants showed a positive impact in the early stages of osseointegration.



## SUMÁRIO

Artigo Científico .....	18
FOLHA DE TÍTULO .....	20
Resumo .....	21
Abstract .....	23
Introdução .....	25
Materiais e Métodos.....	27
Resultados .....	31
Discussão.....	54
Conclusão .....	60
Referências .....	61
Apêndices	
Apêndice A - Seleção e inclusão de artigos.....	81
Apêndice B - Risco de viés.....	84
Apêndice C - Sistema GRADE.....	89
Anexos	
Normas da Revista.....	90





**ARTIGO CIENTÍFICO**

Este trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico:

LACERDA, Isabella Falchetto; de OLIVEIRA, Júlia Camelo; FERNANDES, Aline Úrsula Rocha.

Impacto da associação de nanopartículas à superfície do implante dentário na osseointegração: revisão sistemática.

Apresentado sob as normas de publicação do Journal of Oral Rehabilitation



## FOLHA DE TÍTULO

**Impacto da associação de nanopartículas à superfície do implante dentário na osseointegração: revisão sistemática**

Impact of the association of nanoparticles to the surface of dental implants on osseointegration: systematic review

Isabella Falchetto Lacerda<sup>1</sup>

Júlia Camelo de Oliveira<sup>1</sup>

Aline Úrsula Rocha Fernandes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Professora Adjunta de Prótese Dentária da Universidade de Brasília (UnB).

Correspondência: Profa. Dra. Aline Úrsula Rocha Fernandes  
Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília - DF  
E-mail: [alineursula@unb.br](mailto:alineursula@unb.br) / Telefone: (61) 3107-1803

## RESUMO

### **Impacto da associação de nanopartículas à superfície do implante dentário na osseointegração: revisão sistemática**

#### **Resumo**

**Objetivo:** Avaliar o impacto da associação de nanopartículas à superfície do implante dentário na osseointegração. **Metodologia:** Foram identificados ensaios clínicos randomizados e estudos *in vivo*, através de busca eletrônica nas seguintes bases de dados: PubMed, SciELO, LILACS, Web of Science, Medline, Embase, SCOPUS e Cochrane, utilizando estratégias de busca individualizadas. Foi feita busca adicional na literatura cinzenta, utilizando o Google Acadêmico, e nas referências dos artigos encontrados. Foram incluídos estudos que compararam a osseointegração de implantes de titânio com e sem adição de nanopartículas. A seleção foi dividida em duas etapas: remoção das duplicatas e avaliação segundo a leitura de títulos e resumos e, em seguida, avaliação a partir da leitura dos artigos na íntegra. A qualidade metodológica dos artigos incluídos foi avaliada utilizando a ferramenta *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist* e a qualidade da evidência foi acessada pelo sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). **Resultados:** De 2144 citações identificadas, 56 estudos, que preencheram os critérios de elegibilidade, foram incluídos na revisão. A amostra total consistiu em 5114 implantes instalados em 53 pacientes e 2127 animais. Quatro ensaios clínicos randomizados (100%) observaram melhor osseointegração nos implantes cobertos com nanopartículas, assim como 37 estudos *in vivo* (71%). Os ensaios clínicos randomizados apresentaram risco de viés variando de alto a baixo, enquanto os estudos *in vivo* apresentaram risco de viés baixo ou moderado. Os ensaios clínicos randomizados apresentaram alta

qualidade de evidência e força de recomendação, em contrapartida, os estudos *in vivo* apresentaram qualidade muito baixa. **Conclusão:** A associação de nanopartículas à superfície dos implantes se mostrou promissora, causando impacto positivo nos estágios iniciais da osseointegração.

### **Palavras-chave**

Implante dental; Implantodontia; Nanopartículas; Tratamento de superfície; Osseointegração; Reabilitação.

## ABSTRACT

### **Impact of the association of nanoparticles to the surface of dental implants on osseointegration: systematic review**

#### **Abstract**

**Objective:** To evaluate the impact of the association of nanoparticles to the implant surface on osseointegration. **Material and methods:** Randomized clinical trials and *in vivo* studies were identified through electronic searches in the databases: PubMed, SciELO, LILACS, Web of Science, Medline, Embase, SCOPUS e Cochrane, using individualized strategies. Additional research was done in the gray literature, using the Google Scholar, and in the references of the articles found. Studies comparing the osseointegration of titanium implants with and without the addition of nanoparticles were included. Selection was made in two steps: removal of duplicates and evaluation of titles and abstracts, and then evaluation of complete articles. Quality of methodology was assessed with the tool Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist, and evaluation of the quality of evidence was evaluated with the system Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). **Results:** From 2144 identified studies, 56 met the eligibility criteria, and were included in the review. Total sample consisted of 5114 implants placed in 53 patients and 2127 animals. Four randomized clinical trials (100%) observed better osseointegration in implants coated with nanoparticles, as well as 37 studies *in vivo* (71%). Randomized clinical trials had a high to low risk of bias, while *in vivo* studies had a low or moderate risk of bias. Randomized clinical trials showed high quality of evidence and strength of recommendation, in contrast, the *in vivo* studies showed very low quality. **Conclusion:** The association of nanoparticles to the surface of implants showed a positive impact in the early stages of osseointegration.

**Keywords**

Dental implant; Implantology; Nanoparticles; Surface treatment; Osseointegration; Rehabilitation.



## INTRODUÇÃO

Os implantes dentários de titânio são um ótimo artifício para substituir dentes perdidos<sup>1</sup>. O uso de materiais à base de titânio, para a confecção dos implantes, se deve às inúmeras vantagens que o material possui, como alta resistência mecânica, resistência à corrosão e biocompatibilidade<sup>2,3</sup>.

Existem diversos tipos de implantes de titânio disponíveis comercialmente, variando na forma, composição, dimensão, geometria da interface protética e propriedades de superfície<sup>4</sup>. A avaliação cuidadosa do tipo de implante, da localização adequada para instalação e dos princípios biológicos peri-implantares é necessária para atingir o sucesso funcional e estético no tratamento<sup>5</sup>.

A osseointegração é a fixação biológica do implante ao osso, alcançada a partir da intimidade do crescimento ósseo na superfície dos implantes<sup>6,7</sup>. Após a instalação, a estabilidade do implante se dá, primeiramente, pela ancoragem mecânica, desenho dos implantes e estrutura óssea. Conforme vai havendo o reparo do osso peri-implantar, essa estabilidade passa a ser conferida pela fixação biológica<sup>8,9</sup>.

O reparo do osso peri-implantar ocorre de forma distinta no osso cortical e trabecular. Enquanto o osso cortical sofre apenas remodelação, o osso trabecular passa pela osteocondução, neoformação óssea e, por fim, pela remodelação. A osteocondução tem início com a ativação plaquetária, feita pela superfície do implante, causando o recrutamento de células osteogênicas em direção ao implante. Essas células migram até o implante, a partir de uma rede de fibrina, sustentadas pela própria superfície do implante. As células osteogênicas se diferenciam em odontoblastos e passam a formar osso, que se encontra em íntimo contato com a superfície do implante. Por fim, após a formação, o osso passa por diversos ciclos de remodelação, até atingir um maior grau de organização e resistência<sup>10,11</sup>.

Hoje, está estabelecido o papel que o aumento na complexidade ou rugosidade superficial dos implantes tem na melhora da osteocondução e osteogênese<sup>12</sup>, afetando positivamente a quantidade e qualidade do osso formado na interface osso-implante<sup>8</sup>. Essa rugosidade superficial pode se apresentar de diferentes formas, dependendo da dimensão das características de superfície, podendo ser micro ou nanométrica<sup>13</sup>. Também pode apresentar diferenças quanto ao tratamento de superfície, podendo ser feito por meio de tratamentos físicos, como jato de areia, deposição de feixe de íons e compactação de nanopartículas; tratamentos químicos, como corrosão ácida, anodização, tratamento alcalino e peroxidação; e conjugação química de biomoléculas osteocondutoras ou osteoindutoras<sup>8</sup>. Essas diferenças nas características de superfície dos implantes geram efeitos distintos na cicatrização e osseointegração<sup>13</sup>.

Uma das tendências atuais na terapia com implantes dentários é o uso de nanopartículas, para conferir a topografia de superfície<sup>9,14</sup>. As nanopartículas são materiais com dimensão na escala de nanômetros (nm), variando de 1 a 100 nm, que podem ser feitas a partir de diversos materiais biocompatíveis. A transformação de um material, em sua forma bruta para sua forma nanoparticulada, permite elevar o desempenho de suas propriedades, através do aumento da razão da área de superfície pelo volume<sup>15-17</sup>, melhorando a absorção de proteínas, a adesão de células osteoblásticas e a taxa de formação óssea<sup>9</sup>.

Diversos materiais, em escala nanométrica, têm sido adicionados à superfície dos implantes, na tentativa de aumentar a incorporação do implante pelo tecido ósseo<sup>8,18</sup>, dentre os quais cabe destacar o óxido de alumínio, a hidroxiapatita, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, dióxido de titânio, cristais de diamante<sup>19</sup> e ouro<sup>20</sup>. Na literatura, observamos uma série de estudos avaliando o tratamento de superfície com ou sem adição de nanopartículas<sup>18,20-23</sup>.

O objetivo deste trabalho é avaliar, através de uma revisão sistemática da literatura, o impacto da associação de nanopartículas à superfície do implante dentário na osseointegração.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com o check-list PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)<sup>24</sup>.

### Delineamento do estudo

Uma revisão sistemática de estudos *in vivo* e em humanos foi realizada para avaliar o impacto da associação de nanopartículas à superfície dos implantes na osseointegração. Foi utilizada a estratégia PICOS (População, Exposição, Comparação, Desfecho, Tipo de estudo) para formulação da pergunta de pesquisa, de forma que: P) implante dental; I) associação de nanopartículas à superfície do implante dentário; C) tratamento de superfície sem nanopartículas; O) osseointegração; e S) ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos coorte, estudos de caso controle e estudos *in vivo*.

### Critérios de elegibilidade

#### Critérios de inclusão

Foram incluídos (1) estudos completos; (2) escritos em inglês, português ou espanhol; (3) sem restrição quanto ao ano de publicação; (4) que avaliassem a osseointegração de implantes dentários de titânio com e sem associação de nanopartículas à superfície; (5) possuindo implantação óssea; (6) em humanos e animais; (7) sistemicamente saudáveis e sem infecções locais.

## Crêterios de exclusão

Foram excluídos (1) trabalhos cujo texto completo não pudesse ser acessado ou que não disponibilizassem informa es completas acerca do experimento; (2) escritos em outras línguas que não o inglês, português ou espanhol; (3) que não comparassem a osseointegra o entre implantes de titânio com e sem associa o de nanop rticulas; (4) com implanta o fora do tecido ósseo; (5) não envolvendo análises em animais ou em humanos sistemicamente saudáveis e sem infec o local.

## Fontes de informa o e estratégia de busca

Os estudos foram identificados utilizando estratégia de busca individualizada para cada uma das seguintes bases de dados: PubMed, SciELO, LILACS, Web of Science, Medline, Embase, SCOPUS e Cochrane. Foi feita uma busca também da literatura cinzenta, utilizando o Google Acadêmico.

A busca nas bases de dados e na literatura cinzenta incluiu todos os artigos publicados até 30 de maio de 2022, sendo aplicado filtro de idioma somente no Google Acadêmico, a fim de incluir apenas estudos escritos em inglês, português ou espanhol.

Foi utilizado um software de gerenciamento de referências (EndNote X7, Thomson Reuters) para organizar e manipular as referências encontradas, além de remover as duplicatas.

Além disso, as referências dos estudos selecionados foram manualmente analisadas,   procura de estudos relevantes que não houvessem sido identificados na busca eletrônica.

## Sele o de estudos

O processo de seleção dos estudos consistiu de duas etapas. Na primeira etapa, dois autores (IFL e JCO) avaliaram, de forma independente, o título e o resumo das referências encontradas em todas as bases de dados e selecionaram as que inicialmente se encaixaram nos critérios de inclusão. Na segunda etapa, os mesmos autores fizeram a leitura na íntegra dos textos selecionados, aplicando novamente os critérios de inclusão, excluindo os estudos que não se adequavam. Quaisquer divergências na seleção, tanto na primeira quanto na segunda etapa, foram resolvidas por consenso entre os avaliadores. Quando não havia consenso, um terceiro avaliador era acionado para mediar a decisão (AURF).

#### Processo de coleta de dados

Um autor (IFL) fez a coleta dos dados dos estudos selecionados, repetindo o processo duas vezes, a fim de minimizar os erros. Os dados coletados foram: características do estudo (autor, ano de publicação, país e tipo de estudo), características das amostras (tamanho da amostra, macrogeometria dos implantes, tratamento de superfície do grupo controle e teste), características das nanopartículas (material, tamanho e forma de deposição), protocolo de implantação (espécie, osso de implantação, tempo de implantação e carga), método de avaliação da osseointegração (instrumentos e parâmetros avaliados), principais resultados e conclusões.

#### Qualidade metodológica em estudos individuais

A metodologia dos artigos incluídos foi avaliada utilizando a ferramenta *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials*, para os ensaios clínicos randomizados<sup>25</sup>, e a ferramenta *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Quasi-experimental Studies*<sup>25</sup>, para os

estudos *in vivo*. Os estudos foram considerados de baixo risco quando obtiveram 70% ou mais de pontuação “sim” para o checklist, de risco moderado quando obtiveram de 69% a 50% e de alto risco, quando ficou igual ou abaixo de 49%. Um autor (IFL) pontuou cada item do checklist com “sim”, “não”, “indefinido” ou “não aplicável” e determinou o risco de viés de cada estudo.

### Resumo dos desfechos

O desfecho da presente revisão sistemática foi a capacidade da associação de nanopartículas sobre a superfície dos implantes aumentar a osseointegração. Foram incluídas análises a respeito da quantidade e da qualidade do osso formado na interface osso-implante.

### Síntese dos resultados

A síntese dos dados foi feita de maneira qualitativa. Os resultados foram apresentados de forma narrativa e sumarizados em gráficos e tabelas, a fim de resumir as intervenções realizadas e os efeitos inerentes a elas. Se os resultados dos estudos incluídos tivessem disponibilizado dados suficientes e esses fossem homogêneos, seria conduzida meta-análise.

### Risco de viés entre estudos

Considerou-se a heterogeneidade clínica, obtida através da comparação entre as características das amostras e os resultados estudados, a heterogeneidade metodológica, avaliada através da comparação da variabilidade no delineamento do estudo, e do risco de viés.

### Confiança na evidência cumulativa

Para avaliar a qualidade da evidência e o grau de recomendação dos artigos incluídos na síntese qualitativa foi utilizado o instrumento *Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)*<sup>26,27</sup>. A avaliação levou em conta o delineamento do estudo, o risco de viés, a inconsistência, a evidência indireta, a imprecisão, entre outras considerações. A qualidade da evidência foi classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa<sup>26,27</sup>. A ferramenta GRADE foi acessada através do website <http://grade.pro.org><sup>28</sup>.

## RESULTADOS

### Seleção dos estudos

Foram encontradas 2144 referências. A busca nas 8 bases de dados e na literatura cinzenta, conduzida no dia 30 de maio de 2022, levou à identificação de 2102 referências. Após a remoção das duplicatas e dos estudos que não fossem escritos em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, 1061 artigos tiveram seus títulos e resumos avaliados quanto aos critérios de inclusão. Quarenta e dois artigos adicionais foram identificados nas listas de referências dos artigos encontrados, sendo 37 deles incluídos na análise.

Cento e quatorze artigos passaram pela primeira fase de seleção e foram lidos na íntegra, para avaliação quanto à elegibilidade, levando à exclusão de 58 artigos<sup>13,29-85</sup>. Por fim, 56 artigos<sup>18,20,22,23,86-137</sup> foram selecionados para a revisão sistemática e passaram pela extração de dados. O fluxograma, mostrando o processo de identificação e inclusão dos artigos, de acordo com o PRISMA<sup>24</sup>, é apresentado na Figura 1.

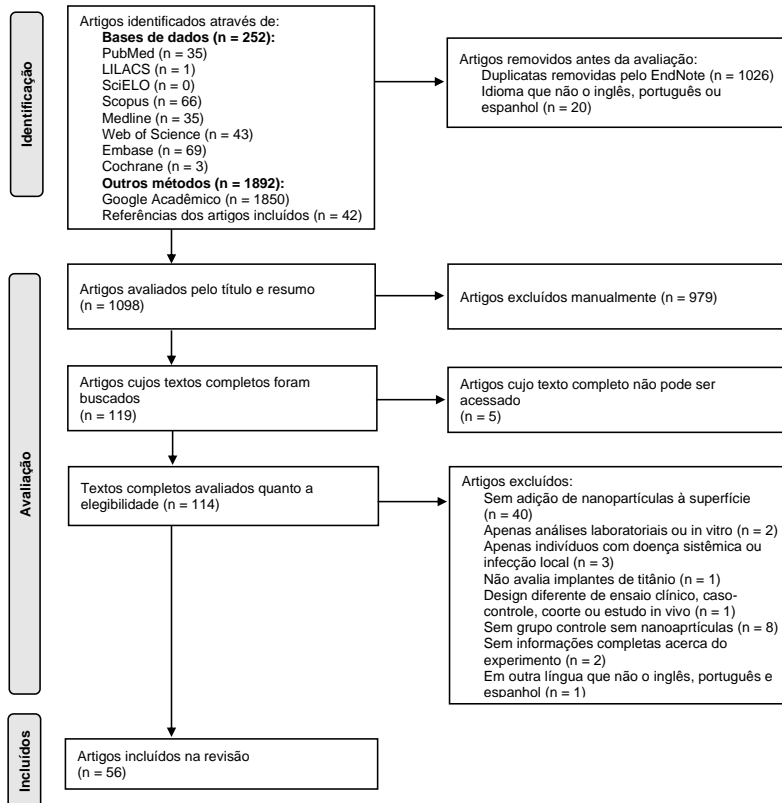


Figura 1- Fluxograma de seleção dos artigos

## Características dos estudos

Os estudos incluídos foram conduzidos em 20 países diferentes, sendo eles: Canadá (16%)<sup>88,89,94,97,98,112,113,116,117</sup>, Suécia (14%)<sup>86,92,106-108,114,115,131</sup>, Brasil (12%)<sup>93,95,96,99,103,109,118</sup>, Alemanha (9%)<sup>87,119,127,129,132</sup>, China (9%)<sup>101,104,124,136,137</sup>, Itália (7%)<sup>18,22,126,133</sup>, Estados Unidos (5%)<sup>102,122,130</sup>, Coreia do Sul (4%)<sup>20,111</sup>, Holanda (4%)<sup>23,128</sup>, Arábia Saudita (2%)<sup>90</sup>, Argentina (2%)<sup>91</sup>, Áustria (2%)<sup>110</sup>, Egito (2%)<sup>125</sup>, Espanha (2%)<sup>135</sup>, Iraque (2%)<sup>105</sup>, Japão (2%)<sup>134</sup>, Reino Unido (2%)<sup>100</sup>, República Checa (2%)<sup>121</sup>, Romênia (2%)<sup>123</sup> e Rússia (2%)<sup>120</sup>. Todos os estudos



foram publicados em língua inglesa, entre os anos de 2007 e 2022, sendo 37 deles (66%) publicados entre 2007 e 2014<sup>18,22,23,86-88,90,92-98,102-104,106,107,110,114-119,122,125,127-131,134-137</sup>. Quanto ao desenho metodológico dos artigos, foram incluídos 52 (93%)<sup>20,86-124,126-137</sup> estudos in vivo e 4 (7%)<sup>18,22,23,125</sup> ensaios clínicos randomizados.

A amostra total, proveniente dos 56 estudos selecionados, consistiu em 5114 implantes instalados em 53 pacientes e 2127 animais, dentre: camundongos (78%)<sup>88,89,91,92,94,97-100,108,109,112,113,116-118,122,123,134</sup>, coelhos (16%)<sup>20,87,101,102,104-107,111,114,115,120,121,126,131,132</sup>, cachorros (5%)<sup>86,90,93,95,96,103,124,127,129,130,135,137</sup>, ovelhas (0,4%)<sup>110,133</sup>, porcos (0,2%)<sup>119</sup> e cabras (0,2%)<sup>128</sup>. O osso de implantação desses implantes foi: fêmur (34%)<sup>20,87-89,94,97,98,101,104,106,111,112,116,117,121-123,126,132,137</sup>, tíbia (32%)<sup>91,92,99,100-102,103,105,107,108,109,111,113-115,118,120,131,136</sup>, mandíbula (17%)<sup>86,90,93,96,124,125,127,129,130,135</sup>, maxila (7%)<sup>18,22,23,129</sup>, calota craniana (5%)<sup>110,119,134</sup>, crista ilíaca (3%)<sup>128,133</sup> e rádio (2%)<sup>95</sup>. O tempo de implantação variou de 4 horas<sup>135</sup> a 12 meses<sup>125</sup>, sendo 4 semanas (31%)<sup>22,86,87,90,104,106,110,111,114,115,121,124,131,132,134,135</sup>, 2 semanas (23%)<sup>86,87,100,103-106,122,123,129,131,132,135</sup> e 9 dias (16%)<sup>88,89,94,97,98,112,113,116,117</sup> os períodos mais analisados pelos estudos. A maioria dos estudos avaliou implantes sem carga oclusal (95%), enquanto apenas 3 estudos<sup>23,125,130</sup> apresentaram análise da osseointegração de implantes com carga oclusal.

Quanto às características dos implantes utilizados, a maioria apresentou macrogeometria cilíndrica com (29%)<sup>18,20,22,23,92,99,102,104,106-108,110,113,119,120,124,128-131,133</sup> ou sem roscas (12%)<sup>90,100,101,113,114,122,123,134,137</sup> ou cônica com roscas (12%)<sup>93,95,111,121,125,126,129,132,135</sup>. Os estudos avaliaram tanto implantes de titânio puro, quanto de liga de titânio, principalmente a liga Ti-6Al-4V<sup>91,96,97,103,107,116,117,119,121,128,137</sup>. Com relação ao tratamento de superfície dos implantes sem adição de nanopartículas, houve grande variação entre os estudos, sendo os principais tratamentos: duplo ataque ácido<sup>18,22,23,86,88,97-</sup>

99,101,102,116,117,122,127,135, jateamento e ataque ácido<sup>93,95,103,110,112,115,119,124,126,128,129,131,133</sup> e usinagem<sup>91,97,99,101,105,108,111,113,118,120,122,127,134</sup>. Já os implantes com adição de nanopartículas, apresentaram como principais tratamentos de superfície: jateamento e ataque ácido<sup>98,103,110,112,123,124,128,131,133</sup>, duplo ataque ácido<sup>18,22,23,86,88,96-99,101,116,117,122,125,127,129,135</sup> ou nenhum tratamento de superfície<sup>90,95,118,121,130,134,137</sup>.

A respeito das nanopartículas, o método de deposição variou bastante entre os estudos, sendo a deposição cristalina discreta (29%)<sup>18,23,86,88,89,95-97,102,112,113,116,122,125,129,135</sup>, o revestimento por imersão (18%)<sup>20,87,98,105,111,117,118,119,131,132</sup> e o revestimento por imersão associado a tratamento térmico (9%)<sup>99,106,107,114,134</sup> os métodos utilizados com maior frequência. As nanopartículas utilizadas foram de: fosfato de cálcio (41%)<sup>18,22,23,86,88-90,94,95,97,98,103,104,106,112,113,116,117,125,128,129,133,135</sup>, hidroxiapatita (32%)<sup>87,93,96,99,102,107,111,114,115,122,127,130-132,134,136,137</sup>, diamante (5%)<sup>91,119,121</sup>, dióxido de titânio (4%)<sup>109,126</sup>, poliestireno (4%)<sup>108</sup>, prata (4%)<sup>100,124</sup>, diamante hidrofílico (2%)<sup>110</sup>, diamante hidrofóbico (2%)<sup>110</sup>, hidroxiapatita multissubstituída (2%)<sup>123</sup>, miR-21 (2%)<sup>101</sup>, miR-NC (2%)<sup>101</sup>, ouro (2%)<sup>20</sup>, óxido de alumínio (2%)<sup>105</sup>, óxido de titânio (2%)<sup>120</sup> e zircônia (2%)<sup>118</sup>. O tamanho das nanopartículas variou de 1 nm<sup>115</sup> a 480 nm<sup>130</sup>, porém, a maioria dos estudos utilizou nanopartículas com tamanhos de até 200 nm (5%)<sup>92, 107, 111</sup>, de até 100 nm (36%)<sup>18,22,23,87-89,97,98,105,108,112,113,115,118,120,122,135,136</sup> e de até 50 nm (21%)<sup>20,91,100,101,106,109,110,114,121,124,126,131</sup>.

Com relação aos parâmetros avaliados para medir a osseointegração dos implantes, os mais utilizados foram porcentagem de contato osso-implante (64%)<sup>18,22,23,86-88,91-93,96,99,103,105-107,110,114,117-119,121,124,126-130,132-137</sup>, força de torque de remoção (25%)<sup>95,96,101,103,104,109,111,113,118,120,122,130,131,137</sup> e morfologia óssea (20%)<sup>89,95,96,103,104,108,115,116,122,128,136</sup>.

Um sumário das características dos estudos incluídos é disponibilizado na Tabela 1.

Tabela 1 - Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (n=56)

Autor, Ano, País	Desenho do estudo	Amostra	Sítio de intervenção	Tempo de implantação	Tratamento de superfície dos implantes sem nanopartículas	Tratamento de superfície dos implantes com nanopartículas	Método de deposição das nanopartículas	Material e tamanho das nanopartículas	Método de avaliação	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Abrahamsson et al. <sup>86</sup> , 2012, Suécia	<i>In vivo</i>	6 cachorros e 48 implantes Teste: 24 Controle: 24	Mandíbula	2 e 4 semanas	Duplo ataque ácido	Duplo ataque ácido	Deposição cristalina discreta	Fosfato de cálcio, ND	Histologia e histomorfometria	Contato osso-implante	Os resultados sugerem que a deposição de nanopartículas de fosfato de cálcio em implantes com tratamento de superfície feito com duplo ataque ácido não melhora a osseointegração precoce.
Adam et al. <sup>87</sup> , 2014, Alemanha	<i>In vivo</i>	18 coelhos e 36 implantes Teste: 18 Controle: 18	Fêmur	2, 4 e 6 semanas	Jateamento	Jateamento e cobertura com matriz de sílica porosa	Revestimento por imersão	Hidroxiapatita, 3-70 nm	Histologia e histomorfometria	Contato osso-implante e morfologia óssea	A cobertura de implantes com matriz de sílica porosa e nanopartículas de hidroxiapatita levou a um aumento considerável do contato osso-implante até a 4ª semana após a implantação e induziu osteogênese de contato sobre a superfície do implante.
Ajami et al. <sup>88</sup> , 2014, Canadá	<i>In vivo</i>	100 camundongos, sendo 50 euglicêmicos e 50 hiperglicêmicos, e 200 implantes Teste: 50 Controle: 150	Fêmur	9 dias	Duplo ataque ácido; Duplo ataque ácido e ataque ácido com 3% de KOH/17% de H2O2; Duplo ataque ácido e ataque ácido com 22% de KOH	Duplo ataque ácido	Deposição cristalina discreta	Fosfato de cálcio, 20-100 nm	Histologia e histomorfometria	Contato osso-implante e morfologia óssea	O aumento da complexidade da topografia de superfície dos implantes resultou em maior osteocondução em animais com hiperglicemia. As superfícies com nanopartículas e as com tratamento ácido com 22% de KOH, que conferiu nanotopografia à superfície, tiveram ótimo desempenho em ambos os grupos metabólicos, tendo apresentado melhor desempenho em condições de hiperglicemia que os implantes com microtopografia em condições de glicemia normal.
Ajami et al. <sup>89</sup> , 2016, Canadá	<i>In vivo</i>	108 camundongos, sendo 54 euglicêmicos e 54 hiperglicêmicos, e 216 implantes Teste: 54 Controle: 54	Fêmur	5, 7 e 9 dias	Jateamento	Jateamento	Deposição cristalina discreta	Fosfato de cálcio, 10-100 nm	Histologia e teste de ruptura	Força de ruptura e morfologia do osso peri-implantar residual	A nanotopografia permitiu aumento da ancoragem entre osso e implante em comparação com a microtopografia de superfície, independentemente do grupo metabólico.
Alghamdi et al. <sup>90</sup> , 2012, Arábia Saudita	<i>In vivo</i>	16 cachorros e 42 implantes Teste: 14 Controle: 28	Mandíbula	4 e 12 semanas	Sem tratamento de superfície; Cobertura de colágeno tipo I	Sem tratamento de superfície	Deposição por spray eletrostático	Fosfato de cálcio, ND	Histologia, histomorfometria e microtomografia computadorizada	Área óssea e volume ósseo e tecidual	Os resultados não puderam confirmar o efeito da cobertura nanométrica de fosfato de cálcio no aumento do reparo ósseo em modelo de implante com gap.
Auciello et al. <sup>91</sup> , 2022, Argentina	<i>In vivo</i>	10 camundongos e 20 implantes Teste: 10 Controle: 10	Tíbia	30 dias	Usinagem	Usinagem e cobertura com tungstênio	Deposição química a vapor assistida por plasma	Diamante, 3-5 nm	Histologia e histomorfometria	Área do osso peri-implantar e contato osso implante	Os implantes cobertos com nanopartículas de diamante apresentam uma excelente biocompatibilidade e, apesar de a porcentagem de contato osso-implante ter sido similar a do grupo controle, suas conhecidas propriedades tribológicas podem torná-lo superior.

Tabela 1 (Continuação)

Autor, Ano, País	Desenho do estudo	Amostra	Sítio de intervenção	Tempo de implantação	Tratamento de superfície dos implantes sem nanopartículas	Tratamento de superfície dos implantes com nanopartículas	Método de deposição das nanopartículas	Material e tamanho das nanopartículas	Método de avaliação	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Ballo et al. <sup>92</sup> , 2011, Suécia	<i>In vivo</i>	20 camundongos e 80 implantes Teste: 60 Controle: 20	Tibia	7 e 28 dias	Usinagem e pulverização com titânio	Usinagem e pulverização com titânio	Litografia coloidal e tratamento térmico	Poliestireno, 50-190 nm	Histologia e histomorfometria	Contato osso-implante e área óssea	Foi observado um aumento significativo da formação óssea sobre implantes de titânio com nanopartículas de 60 nm após 28 dias de reparo. O estudo mostrou, que ao excluir o efeito químico da superfície (deixando a química de superfície teste igual a controle), a formação óssea é influenciada pelo tamanho das nanopartículas.
Barros et al. <sup>93</sup> , 2009, Brasil	<i>In vivo</i>	8 cachorros e 48 implantes Teste: 36 Controle: 12	Mandíbula	8 semanas	Jateamento e ataque ácido	Jateamento e ataque ácido; Jateamento, ataque ácido e cobertura com peptídeo bioativo em baixas concentrações; Jateamento, ataque ácido e cobertura com peptídeo bioativo em altas concentrações	ND	Hidroxiapatita, ND	Histologia e histomorfometria	Contato osso-implante e densidade óssea	A biofuncionalização da superfície dos implantes levou a diferença numérica no contato osso-implante e na densidade óssea, sendo a adição de menor concentração de peptídeos a mais vantajosa. No entanto, essa diferença numérica não representou diferença estatística entre os grupos.
Bell et al. <sup>94</sup> , 2014, Canadá	<i>In vivo</i>	28 camundongos e 56 implantes Teste: 28 Controle: 28	Fêmur	9 dias	Jateamento	Jateamento	ND	Fosfato de cálcio, ND	Teste de ruptura	Força de ruptura	O grupo com adição de nanopartículas apresentou valores de força de ruptura significativamente maiores que o grupo sem nanopartículas. Após o teste de ruptura, a maioria das amostras fraturaram na região peri-implantar.
Bonfante et al. <sup>95</sup> , 2013, Brasil	<i>In vivo</i>	8 cachorros e 64 implantes	Rádio	10 e 30 dias	Jateamento com biocerâmicas (CaP) e ataque ácido fraco; Jateamento com biocerâmicas (CaP), ataque ácido fraco e duplo ataque ácido; Anodização	Sem tratamento de superfície	Deposição cristalina discreta	Fosfato de cálcio, ND	Histologia e teste de torque de remoção	Morfologia do osso peri-implantar residual e torque de remoção	Implantes com diferentes tratamentos de superfície, apesar de possuírem macrogeometria similar, apresentam diferenças no valor do torque de remoção em período de implantação inicial. Os implantes tratados com jateamento com biocerâmicas (CaP), ataque ácido fraco e duplo ataque ácido apresentaram os melhores resultados.
Coelho et al. <sup>96</sup> , 2010, Brasil	<i>In vivo</i>	6 cachorros e 36 implantes	Mandíbula	1 e 3 semanas	Jateamento e modificação por flúor; Jateamento e cobertura com biocerâmicas	Duplo ataque ácido	Deposição cristalina discreta	Hidroxiapatita, ND	Histologia e teste de torque de remoção	Torque de remoção, contato osso-implante e morfologia óssea	Os resultados sugerem fortemente que a interação entre instrumentação cirúrgica, geometria e superfície do implante influenciam diretamente na estabilidade inicial dos implantes. Os implantes com adição de nanopartículas apresentaram os menores valores de torque de remoção após 3 semanas de implantação.

Tabela 1 (Continuação)

Autor, Ano, País	Desenho do estudo	Amostra	Sítio de intervenção	Tempo de implantação	Tratamento de superfície dos implantes sem nanopartículas	Tratamento de superfície dos implantes com nanopartículas	Método de deposição das nanopartículas	Material e tamanho das nanopartículas	Método de avaliação	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Davies et al. <sup>97</sup> , 2013, Canadá	<i>In vivo</i>	150 camundongos e 300 implantes Teste: 150 Controle: 150	Fêmur	6, 9 e 12 dias	Polimento; Usinagem; Duplo ataque ácido; Jateamento e duplo ataque ácido	Polimento; Usinagem; Duplo ataque ácido; Jateamento e duplo ataque ácido	Deposição cristalina discreta	Fosfato de cálcio, 10-100 nm	Teste de ruptura	Força de ruptura	Observou-se que a união entre implante e osso é melhorada pela nanotopografia e a microtopografia auxilia a fornecer estabilidade sob carga para os implantes.
Davies et al. <sup>98</sup> , 2014, Canadá	<i>In vivo</i>	25 camundongos e 50 implantes Teste: 20 Controle: 30	Fêmur	9 dias	Jateamento; Duplo ataque ácido; Jateamento e duplo ataque ácido	Duplo ataque ácido; Jateamento e duplo ataque ácido	Revestimento por imersão	Fosfato de cálcio, 10-100 nm	Teste de ruptura	Força de ruptura	Implantes com diferentes topografias de superfície apresentaram mecanismos biológicos distintos para a ancoragem óssea. Os implantes com nanotopografia de superfície apresentaram maior torque de remoção, o que significa uma maior força de ligação entre osso-implante.
de Oliveira et al. <sup>99</sup> , 2021, Brasil	<i>In vivo</i>	72 camundongos, sendo 36 euglicêmicos e 36 hiperglicêmicos, e 72 implantes Teste: 24 Controle: 48	Tíbia	7 e 30 dias	Usinagem; Duplo ataque ácido	Duplo ataque ácido	Revestimento por imersão e tratamento térmico	Hidroxiapatita, ND	Microtomografia computadorizada	Volume ósseo, contato osso-implante, superfície óssea por volume e porosidade total	Análises microtomográficas e de expressão gênica mostraram os benefícios dos implantes de nanohidroxiapatita na promoção da neoformação óssea em animais diabéticos e não diabéticos quando comparados com superfícies usinadas e tratadas com duplo ataque ácido.
Geng et al. <sup>100</sup> , 2017, Reino Unido	<i>In vivo</i>	36 camundongos e 36 implantes Teste: 18 Controle: 18	Tíbia	2, 6 e 12 semanas	Fusão seletiva à laser	Fusão seletiva à laser	Deposição por camada atômica	Prata, 49 nm	Histologia, histomorfometria e microtomografia computadorizada	Crescimento ósseo, contato osso-implante, área de superfície, espessura e porosidade do	Os implantes com tratamento de superfície por fusão seletiva à laser, com e sem adição de nanopartículas, apresentaram resultados de formação óssea e osseointegração similares.
Geng et al. <sup>101</sup> , 2020, China	<i>In vivo</i>	60 coelhos e 180 implantes Teste: 45 Controle: 45	Tíbia e fêmur	1, 2 e 3 meses	Usinagem; Duplo ataque ácido	Duplo ataque ácido	Coberto com gel	miR-NC; miR-21, 20-40 nm	Histologia, radiografia, microtomografia computadorizada, imunohistoquímica e teste de tração	Contato osso-implante, força de ligação entre osso e implante (teste push-in), morfologia e composição do osso neoformado	Os resultados mostraram que a adição de nanopartículas de miR-21 poderiam promover não apenas a formação de vasos sanguíneos e, consequentemente, o aumento do número de osteoblastos, mas também o número de osteoclastos, o que acelera o processo de remodelação e maturidade óssea, resultando em melhor contato osso-implante e força de união.
Gobbato et al. <sup>102</sup> , 2012, Estados Unidos	<i>In vivo</i>	4 coelhos e 16 implantes Teste: 8 Controle: 8	Tíbia	1, 6, 21 e 90 dias	Jateamento com hidroxiapatita e duplo ataque ácido	Jateamento com hidroxiapatita e duplo ataque ácido	Deposição cristalina discreta	Hidroxiapatita, ND	Histologia e histomorfometria	Contato osso-implante, número e penetração de unidades multicelulares ósseas (BMUs)	A adição de nanopartículas de hidroxiapatita proporcionou um processo de reparo ósseo mais rápido. A modificação química da superfície do implante permitiu melhorar no processo de osseointegração.

Tabela 1 (Continuação)

Autor, Ano, País	Desenho do estudo	Amostra	Sítio de intervenção	Tempo de implantação	Tratamento de superfície dos implantes sem nanopartículas	Tratamento de superfície dos implantes com nanopartículas	Método de deposição das nanopartículas	Material e tamanho das nanopartículas	Método de avaliação	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Goené et al. <sup>22</sup> , 2007, Itália	Ensaio clínico	9 pacientes e 18 implantes Teste: 9 Controle: 9	Maxila	4 e 8 semanas	Duplo ataque ácido	Duplo ataque ácido	ND	Fosfato de cálcio, 20-100 nm	Histologia e histomorfometria	Contato osso-implante e volume ósseo	Os implantes tratados com duplo ataque ácido e adição de nanopartículas de hidroxiapatita parecem causar um efeito significativo na neoformação óssea após 4 e 8 semanas de implantação.
Granato et al. <sup>333</sup> , 2008, Brasil	<i>In vivo</i>	6 cachorros e 36 implantes Teste: 18 Controle: 18	Tibia	2 e 4 semanas	Jateamento e ataque ácido	Jateamento e ataque ácido	Deposição por feixe de íons	Fosfato de cálcio, ND	Histologia, histomorfometria e teste de torque de remoção	Contato osso-implante, torque de remoção e morfologia óssea	Os valores de torque de remoção e o aumento da maturidade óssea atingida dão suporte à modificação de superfície de implantes pela deposição de coberturas biocerâmicas em nanoescala por influenciar positivamente no reparo ósseo.
He et al. <sup>304</sup> , 2009, China	<i>In vivo</i>	50 coelhos e 100 implantes Teste: 50 Controle: 50	Fêmur	2, 4, 6, 8 e 12 semanas	Jateamento, duplo taque ácido, ataque ácido com ácido clorídrico e tratamento térmico	Jateamento, duplo taque ácido, ataque ácido com ácido clorídrico e tratamento térmico	Deposição eletroquímica	Fosfato de cálcio, ND	Histologia e teste de torque de remoção	Torque de remoção e morfologia óssea	Foi observado que a cobertura dos implantes com nanopartículas de hidroxiapatita causou efeito positivo na ancoragem óssea nos primeiros estágios de osseointegração, mas não houve diferença em estágios mais avançados.
Heo et al. <sup>20</sup> , 2016, Coreia do Sul	<i>In vivo</i>	8 coelhos e 16 implantes Teste: 8 Controle: 8	Fêmur	3 e 6 semanas	Sem tratamento de superfície	Tratamento alcalino	Revestimento por imersão	Ouro, 28 nm	Microtomografia computadorizada	Volume e densidade óssea	As nanopartículas de ouro aumentaram a interface osso-implante.
Ibrahim et al. <sup>305</sup> , 2021, Iraque	<i>In vivo</i>	6 coelhos e 24 implantes Teste: 12 Controle: 12	Tibia	2 e 6 semanas	Usinagem	Usinagem e cobertura com fluorapatita	Revestimento por imersão	Óxido de alumínio, 20-100 nm	Histologia e histomorfometria	Contato osso-implante, fração da área ocupada por osso e tecido fibroso	A adição de cobertura de fluorapatita e nanopartículas de óxido de alumínio permitiram uma maior formação e maturação óssea ao redor dos implantes.
Jimbo et al. <sup>106</sup> , 2011, Suécia	<i>In vivo</i>	18 coelhos e 36 implantes Teste: 18 Controle: 18	Fêmur	2 e 4 semanas	Tratamento térmico	Tratamento térmico	Revestimento por imersão e tratamento térmico	Fosfato de cálcio, 10 nm	Histologia, histomorfometria e microtomografia computadorizada	Contato osso-implante, volume e densidade óssea	Os implantes cobertos com nanopartículas de fosfato de cálcio em forma de bastonete mostraram melhor osseointegração quando comparados à implantes sem revestimento.
Jimbo et al. <sup>107</sup> , 2013, Suécia	<i>In vivo</i>	10 coelhos e 40 implantes Teste: 20 Controle: 20	Tibia	3 semanas	Jateamento, ataque ácido e tratamento térmico	Jateamento, ataque ácido e tratamento térmico	Revestimento por imersão e tratamento térmico	Hidroxiapatita, 20-100 nm	Histologia, histomorfometria e nanoindentação	Contato osso-implante e dureza	Através do teste de nanoindentação, observou-se a capacidade das nanopartículas de hidroxiapatita de aumentar a qualidade óssea, validando a hipótese de que implantes com superfícies revestidas por nanopartículas de hidroxiapatita melhoram a osseointegração.
Karazisis et al. <sup>308</sup> , 2016, Suécia	<i>In vivo</i>	21 camundongos e 84 implantes Teste: 42 Controle: 42	Tibia	3, 6 e 28 dias	Usinagem	Usinagem e tratamento térmico	Litografia coloidal e tratamento térmico	Poliestireno, 60 nm	Histologia	Morfologia óssea	Os implantes com adição de nanopartículas atenuaram a resposta inflamatória e aumentaram a mineralização durante a osseointegração.

Tabela 1 (Continuação)

Autor, Ano, País	Desenho do estudo	Amostra	Sítio de intervenção	Tempo de implantação	Tratamento de superfície dos implantes sem nanopartículas	Tratamento de superfície dos implantes com nanopartículas	Método de deposição das nanopartículas	Material e tamanho das nanopartículas	Método de avaliação	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Kitagawa et al. <sup>109</sup> , 2015, Brasil	<i>In vivo</i>	27 camundongos e 27 implantes Teste: 18 Controle: 9	Tibia	14 e 30 dias	Ataque ácido	Ataque ácido e cobertura de poli; Ataque ácido e cobertura de poli intercalada	Deposição por camadas	Dióxido de titânio, 28 nm	Teste de torque de remoção	Torque de remoção	Comparados aos implantes tratados apenas com ataque ácido, os implantes com deposição de multicamadas de poli e nanopartículas dióxido de titânio apresentaram aumento da biocompatibilidade de osteoblastos, promovendo melhor adesão, proliferação e diferenciação <i>in vivo</i> , principalmente com a cobertura poli externamente.
Kloss et al. <sup>110</sup> , 2008, Áustria	<i>In vivo</i>	6 ovelhas e 72 implantes Teste: 56 Controle: 14	Calota craniana	3 dias, 1 e 4 semanas	Jateamento e ataque ácido	Jateamento e ataque ácido; Jateamento, ataque ácido e cobertura de BMP-2	Deposição química à vapor	Diamante hidrofilico; Diamante hidrofóbico 5-20 nm	Histologia e histomorfometria	Contato osso-implante, reparo e neoformação óssea	O BMP-2 foi imobilizado de forma estável na superfície dos implantes cobertos com nanopartículas de diamante por meio de absorção. Isso indica segurança da aplicação clínica dessa cobertura de superfície, uma vez que seus efeitos são observados apenas a curta distância, melhorando a cicatrização óssea local dos implantes sem implicar em risco de efeitos adversos sistêmicos.
Kwon et al. <sup>111</sup> , 2015, Coreia do Sul	<i>In vivo</i>	9 coelhos e 36 implantes Teste: 24 Controle: 12	Tibia e fêmur	4 semanas	Usinagem	Tratamento alcalino; Tratamento alcalino e cobertura de sinvastatina	Revestimento por imersão	Hidroxiapatita, <200 nm	Teste de torque de remoção e microtomografia computadorizada	Volume ósseo e torque de remoção	Os testes mostraram que a cobertura da superfície de implantes com nanopartículas de hidroxiapatita e sinvastatina desempenha um papel importante no aumento da formação óssea e na osseointegração.
Liddell et al. <sup>112</sup> , 2017, Canadá	<i>In vivo</i>	122 camundongos e 244 implantes Teste: 122 Controle: 122	Fêmur	5, 9, 14, 28, 84 e 168 dias	Jateamento com fosfato de cálcio e ataque ácido	Jateamento com fosfato de cálcio e ataque ácido	Deposição cristalina discreta	Fosfato de cálcio, 10-100 nm	Histologia, teste de torque de remoção, microtomografia computadorizada	Área óssea fracionada, espessura da cortical óssea, força de tensão e cisalhamento e força de ruptura	Os valores da força de ruptura alcançaram um platô ao longo do tempo, representando homeostase como resultado da osseointegração. Com o tempo, ambos os implantes atingiram a mesma média máxima de força de ruptura. No entanto, o valor de <i>t</i> foi menor no grupo com nanopartículas, o que representa uma melhor
Liddell et al. <sup>113</sup> , 2020, Canadá	<i>In vivo</i>	734 camundongos e 1468 implantes Teste: 490 Controle: 978	Tibia	5, 9, 14, 28, 56 e 168 dias	Jateamento; Jateamento e duplo ataque ácido; Usinagem e anodização; Jateamento, duplo ataque ácido e anodização	Usinagem; Jateamento e duplo ataque ácido	Deposição cristalina discreta	Fosfato de cálcio, 10-100 nm	Teste de torque de remoção	Torque de remoção	Mudanças no ancoragem do implante relacionadas à macrogeometria e topografia de superfície são observadas apenas na fase de formação óssea e não na fase de remodelação. A maior ancoragem é atingida por implantes com rosca que combinam micro e nanotopografia. A nanotopografia conferida pela adição de nanopartículas proporcionou maior torque de remoção.

Tabela 1 (Continuação)

Autor, Ano, País	Desenho do estudo	Amostra	Sítio de intervenção	Tempo de implantação	Tratamento de superfície dos implantes sem nanopartículas	Tratamento de superfície dos implantes com nanopartículas	Método de deposição das nanopartículas	Material e tamanho das nanopartículas	Método de avaliação	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Meirelles et al. <sup>114</sup> , 2008, Suécia	<i>In vivo</i>	10 coelhos e 20 implantes Teste: 10 Controle: 10	Tíbia	4 semanas	Eletropolimento	Eletropolimento	Revestimento por imersão e tratamento térmico	Hidroxiapatita, 10 nm	Histologia e histomorfometria	Contato osso-implante e área óssea	Este estudo experimental trouxe evidências <i>in vivo</i> do aumento da resposta óssea à implantes de titânio modificados por nanocristais de hidroxiapatita.
Meirelles et al. <sup>115</sup> , 2008, Suécia	<i>In vivo</i>	10 coelhos e 40 implantes Teste: 10 Controle: 30	Tíbia	4 semanas	Jateamento com óxido de titânio; Jateamento com óxido de titânio e ataque ácido de ácido fluorídrico	Jateamento com óxido de titânio	ND	Hidroxiapatita, 1-100 nm	Histologia e teste de torque de remoção	Morfologia óssea e torque de remoção	As modificações químicas utilizadas produziram nanotopografia sobre a microtopografia presente nos implantes jateados. Análises químicas mostraram que a presença de ions específicos nos implantes modificados, juntamente com a nanotopografia, podem explicar a melhor resposta óssea observada.
Mendes et al. <sup>116</sup> , 2007, Canadá	<i>In vivo</i>	24 camundongos e 48 implantes Teste: 24 Controle: 24	Fêmur	9 dias	Duplo ataque ácido	Duplo ataque ácido	Deposição cristalina discreta	Fosfato de cálcio, 20-100 nm	Histologia e teste de torque de remoção	Morfologia óssea e torque de remoção	O tratamento de superfície de implantes de titânio puro e de liga de titânio pela deposição cristalina discreta de nanopartículas de fosfato de cálcio melhora a osseointegração dos implantes através do aumento da complexidade da topografia de superfície.
Mendes et al. <sup>117</sup> , 2008, Canadá	<i>In vivo</i>	65 camundongos e 130 implantes Teste: 65 Controle: 65	Fêmur	9 dias	Duplo ataque ácido	Duplo ataque ácido	Revestimento por imersão	Fosfato de cálcio, 20-100 nm	Histologia e histomorfometria	Contato osso-implante	A deposição discreta de nanopartículas de fosfato de cálcio em superfícies de titânio com microtopografia de superfície aumentaram significativamente a osteocondução.
Mendonça et al. <sup>118</sup> , 2011, Brasil	<i>In vivo</i>	72 camundongos e 216 implantes Teste: 72 Controle: 144	Tíbia	7, 21 e 56 dias	Usinagem; Usinagem e nanotubos de dióxido de titânio	Usinagem	Revestimento por imersão	Zircônia, 50-100 nm	Histomorfometria e teste de torque de remoção	Torque de remoção e contato osso-implante	Implantes de titânio usinados e modificados com revestimento em nanoescala de TiO <sub>2</sub> ou ZrO <sub>2</sub> promoveram maior comprometimento das células-tronco mesenquimais com fenótipo osteoblástico e aumento no contato osso-implante. Não houve diferença estatística entre as superfícies com diferentes nanotopografias.
Metzler et al. <sup>119</sup> , 2013, Alemanha	<i>In vivo</i>	8 porcos e 48 implantes Teste: 24 Controle: 24	Calota craniana	2 e 5 meses	Jateamento e ataque ácido	Jateamento, ataque ácido e cobertura de carbono de silício	Revestimento por imersão	Diamante, 250 nm	Histologia e histomorfometria	Contato osso-implante	Os resultados do estudo não mostraram diferenças no contato osso-implante entre implantes jateados e tratados com ataque ácido com e sem cobertura de nanopartículas de diamante.
Nazarov et al. <sup>120</sup> , 2018, Rússia	<i>In vivo</i>	9 coelhos e 9 implantes Teste: 3 Controle: 6	Tíbia	60 dias	Usinagem; Ataque ácido e tratamento alcalino	Ataque ácido e tratamento alcalino	Deposição por camada atômica	Óxido de titânio, 30-100 nm	Raio-X e teste de torque de remoção	Espessura da camada cortical e torque máximo de remoção	Os resultado dos estudos <i>in vivo</i> enfatizam a influência da micro/nanotopografia hierárquica formada pela combinação entre tratamento químico (ataque ácido e tratamento alcalino) e cobertura com nanopartículas de óxido de titânio na



Tabela 1 (Continuação)

Autor, Ano, País	Desenho do estudo	Amostra	Sítio de intervenção	Tempo de implantação	Tratamento de superfície dos implantes sem nanopartículas	Tratamento de superfície dos implantes com nanopartículas	Método de deposição das nanopartículas	Material e tamanho das nanopartículas	Método de avaliação	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Nemcakova et al. <sup>221, 2022</sup> , República Checa	<i>In vivo</i>	21 coelhos e 42 implantes Teste: 28 Controle: 14	Fêmur	4 e 12 semanas	Sem tratamento de superfície	Sem tratamento de superfície; Cobertura de BMP-7	Deposição química à vapor assistida por plasma	Diamante, 5 nm	Histologia e microtomografia computadorizada	Contato osso-implante	Não foram observados efeitos adversos na estabilidade e tolerância da cobertura de nanocristais de diamante oxidados. Foi observado aumento considerável na mineralização da matriz óssea <i>in vitro</i> e na osseointegração <i>in vivo</i> com a adição de proteína BMP-7 sobre a cobertura de nanocristais de diamante.
Nishimura et al. <sup>222, 2007</sup> , Estados Unidos	<i>In vivo</i>	10 camundongo e 20 implantes Teste: 10 Controle: 10	Fêmur	2 semanas	Usinagem; Duplo ataque ácido	Usinagem; Duplo ataque ácido	Deposição cristalina discreta	Hidroxiapatita, 20-60 nm	Histologia, microtomografia computadorizada e teste de tração de remoção	Morfologia óssea, volume ósseo por volume tecidual total e torque de remoção	A deposição de cobertura de nanopartículas de hidroxiapatita não altera a microtopografia existente previamente na superfície dos implantes de titânio, no entanto cria uma nova nanotopografia de superfície. O protocolo de deposição de nanopartículas de hidroxiapatita demonstrou capacidade de acelerar significativamente a osseointegração do implante.
Oltean-Dan et al. <sup>223, 2022</sup> , Romênia	<i>In vivo</i>	24 camundongos e 24 implantes Teste: 12 Controle: 12	Fêmur	2 e 8 semanas	Jateamento e ataque ácido	Jateamento, ataque ácido e cobertura de colágeno	Deposição por camada atômica	Hidroxiapatita multissubstituída, ND	Histologia e microtomografia computadorizada	Volume ósseo, número médio de trabéculas ósseas, quantidade de novo osso formado e grau de osseointegração	A cobertura de implantes de titânio com nanopartículas de hidroxiapatita multissubstituída e colágeno aumenta sua osseointegração pela melhora da microestrutura óssea ao redor do implante.
Orsini et al. <sup>18, 2007</sup> , Itália	Ensaio clínico	15 pacientes e 32 implantes Teste: 16 Controle: 16	Maxila	8 semanas	Duplo ataque ácido	Duplo ataque ácido	Deposição cristalina discreta	Fosfato de cálcio, 20-100 nm	Histologia e histomorfometria	Contato osso-implante e padrão de crescimento do osso neoformado	As avaliações do contato osso-implante indicaram que um aumento na osteocondução ao longo da superfície tratada com CaP ocorre durante os primeiros 2 meses após a colocação do implante. Esses resultados sugeriram que a deposição nanométrica de cristais de CaP pode ser clinicamente vantajosa para encurtar o período de cicatrização do implante, proporcionando fixação precoce e minimizando o micromovimento, permitindo protocolos de carga precoces e restauração da função para implantes colocados em áreas com osso de baixa densidade.

Tabela 1 (Continuação)

Autor, Ano, País	Desenho do estudo	Amostra	Sítio de intervenção	Tempo de implantação	Tratamento de superfície dos implantes sem nanopartículas	Tratamento de superfície dos implantes com nanopartículas	Método de deposição das nanopartículas	Material e tamanho das nanopartículas	Método de avaliação	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Qiao et al. <sup>124</sup> , 2015, China	<i>In vivo</i>	6 cachorros e 48 implantes Teste: 36 Controle: 12	Mandíbula	0, 4, 8 e 12 semanas	Jateamento e ataque ácido	Jateamento e ataque ácido	Implantação iônica por imersão em plasma	Prata, 50-40 nm	Histologia, histomorfometria, microtomografia computadorizada e frequência de ressonância	Estabilidade do implante, volume e densidade óssea, espessura e número de trabéculas, altura do tecido conectivo subcrestal e contato osso-implante	A técnica de implantação iônica por imersão em plasma diminuiu a liberação de íons de prata. A adição de nanopartículas de prata na superfície dos implantes se mostrou biocompatível com os tecidos moles e duros ao redor do implante. Os implantes com adição de nanopartículas apresentaram maior formação óssea ao redor dos implantes.
Rizk et al. <sup>125</sup> , 2011, Egito	Ensaio clínico	14 pacientes e 28 implantes Teste: 14 Controle: 14	Mandíbula	0, 6 e 12 meses	Jateamento	Duplo ataque ácido	Deposição cristalina discreta	Fosfato de cálcio, ND	Microtomografia computadorizada	Altura da crista óssea e densidade óssea	Os resultados revelaram que o sistema de implante cônico NanoTite (duplo ataque ácido e nanopartículas de fosfato de cálcio) é mais compatível com a altura do osso crestal, no entanto, em relação à densidade óssea, não há diferença entre usar o implante cônico NanoTite System e Legacy I Implant System (jateado) em casos de overdenture retida por implante.
Scarano et al. <sup>126</sup> , 2020, Itália	<i>In vivo</i>	18 coelhos e 36 implantes Teste: 18 Controle: 18	Fêmur	15, 30 e 60 dias	Jateamento e ataque ácido	Jateamento, ataque ácido e cobertura de íons de prata	Coberto com spray	Dióxido de titânio, 6-15 nm	Histologia, histomorfometria e microtomografia computadorizada	Densidade óssea, contato osso-implante, área de osso dentro e fora das rosca e de gaps entre o osso e o implante	Os resultados do presente estudo mostraram que o reparo ósseo foi similar entre o grupo com e sem adição de íons de titânio. O estudo mostrou que a cobertura com íons de prata e nanopartículas de dióxido de titânio proporcionaram boa osseointegração e não causaram efeitos adversos no tecido.
Schliephake et al. <sup>127</sup> , 2009, Alemanha	<i>In vivo</i>	10 cachorros e 100 implantes Teste: 40 Controle: 60	Mandíbula	1 e 3 meses	Usinagem; Duplo ataque ácido; Duplo ataque ácido e cobertura de colágeno tipo I	Duplo ataque ácido; Duplo ataque ácido e cobertura de colágeno tipo I	Deposição eletroquímica	Hidroxiapatita, 60-300 nm	Histologia e histomorfometria	Contato osso-implante, volume e densidade óssea	Os resultados sugerem que, se houver efeito das superfícies mineralizadas testadas no contato osso-implante e na densidade do osso, esse efeito é limitado aos estágios iniciais de formação óssea.
Schouten et al. <sup>128</sup> , 2010, Holanda	<i>In vivo</i>	4 cabras e 32 implantes Teste: 16 Controle: 16	Crista ilíaca	6 semanas	Jateamento e ataque ácido	Jateamento e ataque ácido	Deposição por eletropulverização	Fosfato de cálcio, ND	Histologia, histomorfometria e teste de torque de remoção	Torque de remoção, morfologia óssea, contato osso-implante e área óssea	O estudo demonstrou que implantes com nanopartículas de fosfato de cálcio depositadas por eletropulverização apresentam resposta óssea similar a dos implantes jateados e tratados com ataque ácido. Sendo observados, também, valores de torque de remoção similares entre os grupos.

Tabela 1 (Continuação)

Autor, Ano, País	Desenho do estudo	Amostra	Sítio de intervenção	Tempo de implantação	Tratamento de superfície dos implantes sem nanopartículas	Tratamento de superfície dos implantes com nanopartículas	Método de deposição das nanopartículas	Material e tamanho das nanopartículas	Método de avaliação	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Schwarz et al. <sup>129</sup> 2010, Alemanha	<i>In vivo</i>	12 cachorros e 96 implantes Teste: 48 Controle: 48	Maxila e mandíbula	2 e 8 semanas	Jateamento e ataque ácido	Jateamento e ataque ácido	Deposição cristalina discreta	Fosfato de cálcio, ND	Histologia e histomorfometria	Extensão do defeito, altura óssea, preenchimento linear, contato osso-implante, tecido mineralizado e área óssea	Os resultados do estudo parecem indicar que os implantes jateados e tratados com ataque ácido podem ter um potencial maior para dar suporte à osseointegração em defeitos do tipo deiscência do que implantes tratados com duplo ataque ácido e adição de nanopartículas de fosfato de cálcio.
Selecman <sup>130</sup> , 2007, Estados Unidos	<i>In vivo</i>	6 cachorros e 36 implantes Teste: 18 Controle: 18	Mandíbula	12 semanas e 9 meses	Spray de plasma de hidroxiapatita	Sem tratamento de superfície	Deposição eletroforética	Hidroxiapatita, 120-480 nm	Histologia e teste de torque de remoção	Força de tração e contato osso-implante	Após 12 semanas, não foi observada diferença entre os implantes no torque de remoção nem na quantidade de contato osso-implante. Após 9 meses de carga e 1 ano de implantação, também não foi observada diferença na quantidade de contato osso-implante, porém, observou-se maior torque de remoção nos implantes com nanopartículas de hidroxiapatita.
Svanborg et al. <sup>131</sup> , 2011, Suécia	<i>In vivo</i>	27 coelhos e 108 implantes Teste: 72 Controle: 36	Tibia	2, 4 e 9 semanas	Jateamento e ataque ácido	Jateamento e ataque ácido	Revestimento por imersão	Hidroxiapatita, 5 nm	Histologia, histomorfometria e teste de torque de remoção	Torque de remoção, quantidade de osso neoformado, área óssea e torque pelo total de osso	Os resultados não apontaram melhora no reparo osseo inicial com a adição de nanopartículas de hidroxiapatita em implantes jateados e tratados com ataque ácido implantados em cortical óssea.
Telleman et al. <sup>23</sup> , 2010, Holanda	Ensaio clínico	15 pacientes e 30 implantes Teste: 15 Controle: 15	Maxila	3 meses	Duplo ataque ácido	Duplo ataque ácido	Deposição cristalina discreta	Fosfato de cálcio, 20-100 nm	Histologia e histomorfometria	Contato osso-implante e área óssea	Pode-se concluir que os implantes tratados com duplo ataque ácido e adição de nanopartículas de fosfato de cálcio, quando comparados a implantes tratados apenas com duplo ataque ácido, podem melhorar as propriedades reparadoras do osso maxilar nativo, mas não melhoraram as do osso enervado.
Thiem et al. <sup>132</sup> , 2019, Alemanha	<i>In vivo</i>	36 coelhos e 72 implantes Teste: 24 Controle: 48	Fêmur	2 e 4 semanas	Usinagem; Jateamento; Usinagem e processamento em plasma de oxigênio; Jateamento e processamento em plasma de oxigênio	Usinagem, processamento em plasma de oxigênio e cobertura de sílica; Jateamento, processamento em plasma de oxigênio e cobertura de sílica	Revestimento por imersão	Hidroxiapatita, ND	Histomorfometria	Contato osso-implante e formação dinâmica da osteogênese à distância	O aumento do contato osso-implante parece ser dependente da superfície do implante, mostrando valores máximos nos implantes jateados, tratados com spray de plasma e cobertos com sílica e nanopartículas de hidroxiapatita. Já a osteogênese à distância, também crucial para o desenvolvimento da estabilidade secundária, aparentemente não é afetada pelas modificações de superfície do implante.

Tabela 1 (Continuação)

Autor, Ano, País	Desenho do estudo	Amostra	Sítio de intervenção	Tempo de implantação	Tratamento de superfície dos implantes sem nanopartículas	Tratamento de superfície dos implantes com nanopartículas	Método de deposição das nanopartículas	Material e tamanho das nanopartículas	Método de avaliação	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Trisi et al. <sup>132</sup> , 2017, Itália	<i>In vivo</i>	2 ovelhas e 20 implantes Teste: 10 Controle: 10	Crista ilíaca	2 meses	Jateamento e ataque ácido	Jateamento e ataque ácido	Deposição eletroquímica	Fosfato de cálcio, ND	Histologia, histomorfometria, micromovimento real, frequência de ressonância	Micromovimento real, estabilidade do implante e contato osso-implante	Foi demonstrado que implantes jateados e tratados com ataque ácido quando têm nanopartículas de fosfato de cálcio incorporadas em sua superfície são capazes de aumentar significativamente o contato osso-implante em osso de baixa densidade.
Uezono et al. <sup>134</sup> , 2013, Japão	<i>In vivo</i>	15 camundongos e 30 implantes Teste: 10 Controle: 20	Calota craniana	4 semanas	Usinagem; Cobertura de hidroxiapatita	Cobertura de colágeno	Revestimento por imersão e tratamento térmico	Hidroxiapatita, ND	Histologia, histomorfometria e teste de torque de remoção	Contato osso-implante, altura do osso neoformado e força de tração de remoção	Implantes de titânio revestidos com nanopartículas de hidroxiapatita e colágeno inseridos na calota craniana de camundongos apresentaram superfície quase completamente circundada por tecido ósseo neoformado, sem encapsulamento em tecido fibroso, após 4 semanas de implantação. Assim, o revestimento dos implantes com nanopartículas de hidroxiapatita e colágeno foi considerado o melhor material para obtenção de osseointegração mais rápida.
Vignoletti et al. <sup>135</sup> , 2009, Espanha	<i>In vivo</i>	16 cachorros e 64 implantes Teste: 32 Controle: 32	Mandíbula	4 horas, 1, 2, 4 e 8 semanas	Ataque ácido	Ataque ácido	Deposição cristalina discreta	Fosfato de cálcio, 20-100 nm	Histologia, histomorfometria	Contato osso-implante, área óssea e quantificação do osso neoformado	O processo de modelação e remodelação óssea parece ser mais influenciado pela dimensão do alvéolo do que pela modificação de superfície do implante. A adição de nanopartículas demonstrou uma discreta influência sobre a osseointegração, apresentando maiores valores de contato osso-implante e área óssea quando comparados com superfície tratadas apenas com duplo ataque ácido entre 1 e 4 semanas, no entanto, essas diferenças não foram estatisticamente significativas e os resultados foram semelhantes após 8 semanas de implantação. O efeito da nanosuperfície dos implantes foi mais evidente quando os implantes foram colocados em alvéolos mais largos.

Tabela 1 (Continuação)

Autor, Ano, País	Desenho do estudo	Amostra	Sítio de intervenção	Tempo de implantação	Tratamento de superfície dos implantes sem nanopartículas	Tratamento de superfície dos implantes com nanopartículas	Método de deposição das nanopartículas	Material e tamanho das nanopartículas	Método de avaliação	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Yang et al. <sup>136</sup> , 2009, China	<i>In vivo</i>	18 coelhos e 36 implantes Teste: 24 Controle: 12	Tíbia	6 e 12 semanas	Jateamento e duplo ataque ácido	Jateamento e duplo ataque ácido	Deposição eletroquímica ou revestimento por imersão	Hidroxiapatita, 70-100 nm	Histologia e histomorfometria	Morfologia óssea, contato osso-implante e área óssea	Mostrou que a deposição eletroquímica resultou em contato osso-implante e formação óssea peri-implantar aumentada após 6 e 12 semanas.
Zhang et al. <sup>137</sup> , 2013, China	<i>In vivo</i>	12 cachorros e 48 implantes Teste: 12 Controle: 36	Fêmur	12 semanas	Sem tratamento de superfície; Cobertura de hardistonita substituída por estrôncio; Cobertura de hardistonita	Sem tratamento de superfície	Spray de plasma a vácuo	Hidroxiapatita, ND	Microtomografia computadorizada, teste de tração de remoção, histologia e histomorfometria	Volume e densidade óssea, espessura do trabeculado ósseo, número de trabéculas ósseas, força de tração de remoção e contato osso-implante	A cobertura de implantes com biocerâmica de hardistonita substituída por estrôncio melhorou a ligação na interface revestimento-implante e osso-implante. Sua melhor osseointegração <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> foram atribuídas aos efeitos sinérgicos da micro/nanotopografia e dos produtos de dissolução do revestimento.

Legenda: ND= Não disponível

## Qualidade metodológica dos estudos individuais

Quatro ensaios clínicos randomizados<sup>18,22,23,125</sup> foram avaliados quanto ao risco de viés, utilizando o *JBI Critical Appraisal Checklist for randomized controlled trials*<sup>25</sup>, apresentando nível de concordância variando de 77% a 38%. Desses, apenas o estudo de Telleman et al. (2010)<sup>23</sup> apresentou baixo risco de viés, enquanto os estudos de Goené et al., (2007)<sup>22</sup> e Orsini et al. (2007)<sup>18</sup> apresentaram risco moderado e o estudo de Rizk et al., (2011)<sup>125</sup> apresentou alto risco de viés. As principais limitações encontradas foram quanto à falta de informações a respeito da randomização realizada, do conhecimento em relação à alocação dos grupos de tratamento e do cegamento dos pesquisadores. Os resultados podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2 - Resumo da avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados\*

<b>Autor, Ano</b>	<b>Risco de viés</b>
Goené et al., 2007 <sup>22</sup>	Moderado
Orsini et al., 2007 <sup>18</sup>	Moderado
Rizk et al., 2011 <sup>125</sup>	Alto
Telleman et al., 2010 <sup>23</sup>	Baixo

\*Risco de viés avaliado por JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials<sup>25</sup>. Risco de viés foi categorizado como Alto quando o estudo atingiu até 49% de pontuação "sim", Moderado quando atingiu entre 50% e 69% e Baixo quando atingiu mais de 70% de pontuação "sim"

Cinquenta e dois estudos *in vivo*<sup>20,86-124,126-137</sup> foram avaliados quanto ao risco de viés, através do *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-experimental Studies*<sup>25</sup>, com nível de concordância variando de 100% a 50%. Desses, 33 apresentaram baixo risco de viés<sup>86,88,89,92,93,96-99,102,104-106,112-114,116-118,120-122,124,127-136</sup>, 19 apresentaram risco moderado<sup>20,89,90,91,94,95,100,101,103,107-111,115,119,123,126,137</sup> e nenhum apresentou risco alto. As principais limitações dos estudos se concentraram na falta de informações

acerca da similaridade entre os grupos comparados, do acompanhamento dos grupos e da forma de medir os resultados. A mensuração do desfecho analisado antes da intervenção não se aplicou à metodologia dos estudos incluídos. Os resultados podem ser observados na Tabela 3.

Tabela 3 - Resumo da avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados\*

<b>Autor, Ano</b>	<b>Risco de viés</b>
Abrahamsson et al., 2012 <sup>86</sup>	Baixo
Adam et al., 2014 <sup>87</sup>	Moderado
Ajami et al., 2014 <sup>88</sup>	Baixo
Ajami et al., 2016 <sup>89</sup>	Baixo
Alghamdi et al., 2013 <sup>90</sup>	Moderado
Auciello et al., 2022 <sup>91</sup>	Moderado
Ballo et al., 2011 <sup>92</sup>	Baixo
Barros et al., 2009 <sup>93</sup>	Baixo
Bell et al., 2014 <sup>94</sup>	Moderado
Bonfante et al., 2013 <sup>95</sup>	Moderado
Coelho et al., 2010 <sup>96</sup>	Baixo
Davies et al., 2013 <sup>97</sup>	Baixo
Davies et al., 2014 <sup>98</sup>	Baixo
de Oliveira et al., 2021 <sup>99</sup>	Baixo
Geng et al., 2017 <sup>100</sup>	Moderado
Geng et al., 2020 <sup>101</sup>	Moderado
Gobbato et al., 2012 <sup>102</sup>	Baixo
Granato et al., 2009 <sup>109</sup>	Moderado
He et al., 2009 <sup>104</sup>	Baixo
Heo et al., 2016 <sup>20</sup>	Moderado
Ibrahim et al., 2021 <sup>105</sup>	Baixo
Jimbo et al., 2011 <sup>106</sup>	Baixo
Jimbo et al., 2012 <sup>107</sup>	Moderado
Karazisis et al., 2016 <sup>108</sup>	Moderado

Tabela 3 (Continuação)

<b>Autor, Ano</b>	<b>Risco de viés</b>
Kitagawa et al., 2021 <sup>109</sup>	Moderado
Kloss et al., 2008 <sup>110</sup>	Moderado
Kwon et al., 2015 <sup>111</sup>	Moderado
Liddell et al., 2017 <sup>117</sup>	Baixo
Liddell et al., 2021 <sup>113</sup>	Baixo
Meirelles et al., 2008 <sup>114</sup>	Baixo
Meirelles et al., 2008 <sup>115</sup>	Moderado
Mendes et al., 2007 <sup>116</sup>	Baixo
Mendes et al., 2009 <sup>117</sup>	Baixo
Mendonça et al., 2011 <sup>118</sup>	Baixo
Metzler et al., 2013 <sup>119</sup>	Moderado
Nazarov et al., 2018 <sup>120</sup>	Baixo
Nemcakova et al., 2022 <sup>121</sup>	Baixo
Nishimura et al., 2007 <sup>122</sup>	Baixo
Oltean-Dan et al., 2021 <sup>123</sup>	Moderado
Qiao et al., 2015 <sup>124</sup>	Baixo
Scarano et al., 2020 <sup>126</sup>	Moderado
Schliephake et al., 2009 <sup>127</sup>	Baixo
Schouten et al., 2010 <sup>128</sup>	Baixo
Schwarz et al., 2010 <sup>129</sup>	Baixo
Selecman, 2007 <sup>130</sup>	Baixo
Svanborg et al., 2011 <sup>131</sup>	Baixo
Thiem et al., 2019 <sup>132</sup>	Baixo
Trisi et al., 2017 <sup>133</sup>	Baixo
Uezono et al., 2013 <sup>134</sup>	Baixo
Vignoletti et al., 2009 <sup>135</sup>	Baixo
Yang et al., 2009 <sup>136</sup>	Baixo
Zhang et al., 2013 <sup>137</sup>	Moderado

\*Risco de viés avaliado por JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials<sup>25</sup>. Risco de viés foi categorizado como Alto quando o estudo atingiu até 49% de pontuação "sim", Moderado quando atingiu entre 50% e 69% e Baixo quando atingiu mais de 70% de pontuação "sim".



## Resultados dos estudos individuais

Apesar da heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, apresentando diferentes tratamentos de superfície e protocolos de avaliação, a maioria dos estudos (75%) demonstraram haver impacto positivo da associação de nanopartículas à superfície do implante dentário na osseointegração<sup>20,22,23,87-89,92,94,96-99,101-118,120-125,130,132-134,136</sup>.

## Síntese dos resultados

### Histologia

Dos estudos incluídos, 41 avaliaram a osseointegração dos implantes por meio de análise histológica<sup>18,22,23,86-93,95,96,100-102-108,110,114,115,117,119,121-124,126-129,131,133-137</sup>. Desses, 10 não apresentaram comparações entre os implantes com diferentes tratamentos de superfície, fazendo apenas uma descrição histológica geral<sup>23,88,89,91,93, 100,106,108,114,117</sup>. Entre os estudos que compararam a osseointegração de implantes com e sem associação de nanopartículas à superfície, apenas o estudo de Schwarz et al. (2010)<sup>129</sup> encontrou resultados piores no grupo com nanopartículas, que apresentou maior formação de tecido fibroso entre a superfície óssea e o implante. Outros 8 estudos não encontraram diferenças entre as duas superfícies<sup>95,96,107, 119,126,128,131,135</sup>. No entanto, 22 estudos<sup>18,22,86,87,90,92,101-105,110, 115,121-124,127,133,134,136,137</sup> relataram melhores resultados na osseointegração de implantes com nanotopografia conferida pela deposição de nanopartículas. Os parâmetros histológicos associados à melhora na osseointegração são apresentados na Figura 2.

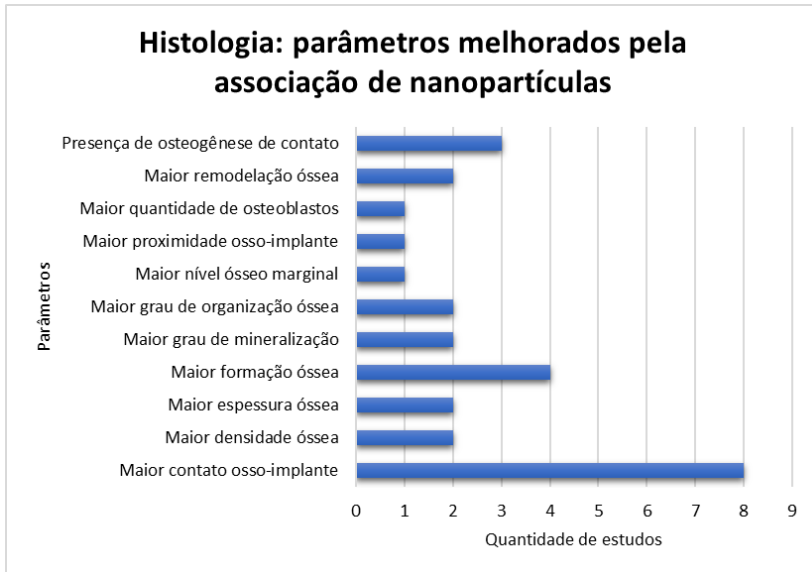


Figura 2 - Parâmetros histológicos melhorados pela associação de nanopartículas à superfície dos implantes

### Histomorfometria

Trinta e sete estudos fizeram avaliação histomorfométrica da osseointegração<sup>18,22,23,86-88,90-93,100,102,103,105-107,110,112,114,115,117-119,121,124,126-137</sup>. Apenas o estudo de Geng et al. (2017)<sup>100</sup> não apresentou comparação entre as superfícies de implantes com e sem adição de nanopartículas. Quatro estudos apresentaram resultados piores para as superfícies com nanopartículas, relatando menor área peri-implantar<sup>91</sup>, menor altura de osso neoformado, menor preenchimento linear<sup>129</sup> e menor contato osso-implante<sup>86,129,137</sup>. Dez estudos não encontraram diferença estatisticamente significativa entre as superfícies com e sem nanopartículas<sup>18,93,103,107,119,126-128,130,131</sup>. Dezoito estudos<sup>22,23,102,105,106,110,112,114,115,117,118,121,124,132-136</sup> apresentaram melhores resultados, principalmente em relação ao contato osso-implante, nos implantes com nanotopografia conferida pela adição de

nanopartículas. Os parâmetros histomorfométricos relacionados à melhora na osseointegração podem ser observados na Figura 3.

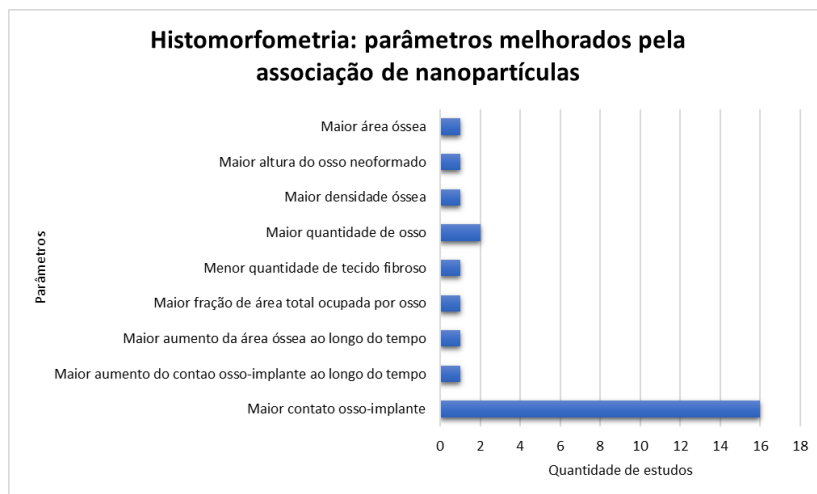


Figura 3 - Parâmetros histomorfométricos melhorados pela associação de nanopartículas à superfície dos implantes

### Microtomografia computadorizada

A microtomografia computadorizada foi utilizada por 14 estudos para avaliar a osseointegração<sup>20,90,99,100,101,106,111,112,121-126,137</sup>. Liddell et al. (2017)<sup>112</sup> fizeram apenas uma caracterização geral da região peri-implantar, porém, não compararam a osseointegração dos diferentes implantes avaliados. Zhang et al. (2013)<sup>137</sup> encontraram piores resultados de volume ósseo, densidade mineral, fração de volume ósseo, espessura do trabeculado ósseo e número de trabéculas ósseas nos implantes com adição de nanopartículas em relação aos implantes com cobertura biocerâmica de hardistonita. Cinco estudos não encontraram diferença na osseointegração de implantes com e sem associação de nanopartículas<sup>90,100,106,122,126</sup>. Oito estudos apontaram melhora em parâmetros associados à osseointegração

dos implantes<sup>20,99,101,111,121,123-125</sup>. Esses parâmetros podem ser observados na Figura 4.

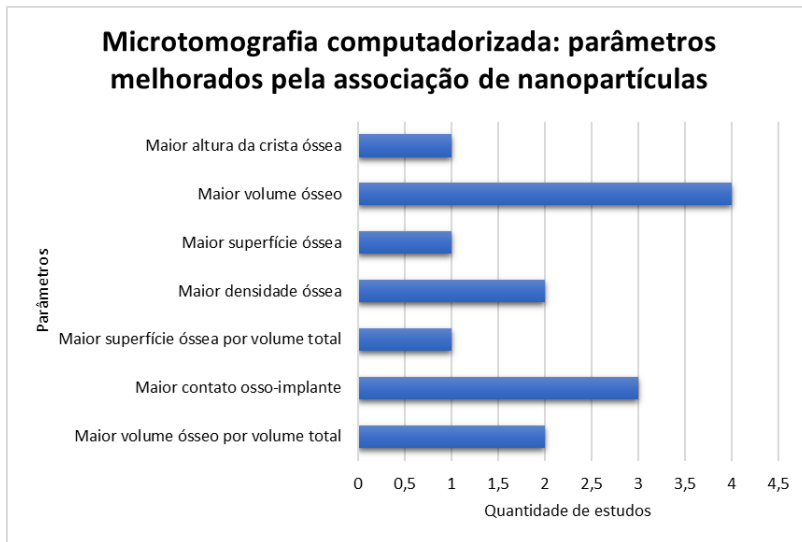


Figura 4 - Parâmetros associados à osseointegração, observados através da microtomografia computadorizada, melhorados pela associação de nanopartículas à superfície do implante.

### Teste de torque de remoção

Quatorze estudos realizaram teste de torque de remoção para avaliar a osseointegração dos implantes. Desses, 9 apresentaram valores maiores de torque de remoção nos implantes com associação de nanopartículas à superfície<sup>101,103,104,111,113,120,122,130,131</sup>, 2 não encontraram diferença<sup>109,118</sup> e 3 encontraram resultados piores<sup>95,96,137</sup>.

### Teste de ruptura

A força de ruptura foi avaliada por 9 estudos para determinar o grau de osseointegração dos implantes. Dentre eles, 8 estudos relataram maior força de ruptura em implantes que

possuíam adição de nanopartículas à sua superfície<sup>89,94,97,98,112,115,116,134</sup> e apenas o estudo de Schouten et al. (2010)<sup>128</sup> não encontrou diferença ao comparar implantes jateados e tratados com ataque ácido com associação ou não de nanopartículas de fosfato de cálcio.

#### Outros métodos de avaliação

Além dos métodos citados anteriormente, alguns estudos ainda avaliaram imagens radiográficas, frequência de ressonância, nanoindentação e micromovimentação dos implantes.

Dois estudos avaliaram a osseointegração por meio de radiografias. O estudo de Nazarov et al. (2018)<sup>120</sup> reportou maior neoformação óssea nos implantes com nanopartículas, já o de Geng et al. (2020)<sup>101</sup> não encontrou diferença ao analisar a densidade óssea.

Outros 2 estudos acessaram a frequência de ressonância dos implantes. Qiao et al. (2015)<sup>124</sup> encontraram quociente de estabilidade significativamente maior no grupo com nanopartículas após 8 semanas de osseointegração, mas a diferença em relação ao grupo controle diminuiu até a 12ª semana. Enquanto Trisi et al. (2017)<sup>133</sup> não encontraram diferença no quociente de estabilidade entre implantes jateados e tratados com ataque ácido, mesmo tratamento de superfície utilizado no estudo de Qiao et al. (2015)<sup>124</sup>, com e sem nanopartículas de fosfato de cálcio.

A partir da avaliação da nanoindentação, o estudo de Jimbo et al. (2012)<sup>107</sup> encontrou módulo de elasticidade e nível de dureza estatisticamente maiores nos implantes com nanopartículas, ao comparar implantes jateados, tratados com ataque ácido e tratamento térmico com e sem nanopartículas de hidroxiapatita. A análise da micromovimentação feita por Trisi et al. (2017)<sup>133</sup> não encontrou diferença entre implantes jateados e tratados com ataque ácido com e sem adição de nanopartículas de fosfato de cálcio.

## Risco de viés entre estudos

Os estudos incluídos apresentaram heterogeneidade clínica, diante das diferentes espécies e ossos de implantação analisados, além das diferenças na macrogeometria, no tratamento de superfície e nas nanopartículas associadas à superfície dos implantes. Houve heterogeneidade também na metodologia, apresentando diferenças no tempo, nos parâmetros e nos instrumentos de avaliação. Por fim, houve variação ainda na classificação quanto ao risco de viés entre os estudos. Portanto, não foi possível conduzir meta-análise.

## Confiança na evidência cumulativa

A qualidade da evidência e a força de recomendação dos estudos incluídos foram avaliados pelo sistema GRADE. Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados como sendo de alta qualidade, sugerindo que há confiança de que os verdadeiros efeitos estão próximos da estimativa do efeito. Já os ensaios *in vivo* foram avaliados como sendo de muito baixa qualidade, sugerindo que a confiança na estimativa do efeito é muito pequena, de forma que o verdadeiro efeito tem grande probabilidade de ser substancialmente diferente do efeito estimado.

## DISCUSSÃO

### Resumo das evidências

A estabilidade primária dos implantes é conferida pela fixação mecânica, atingida logo após a implantação óssea e influenciada pela macrogeometria dos implantes e pelas características ósseas do hospedeiro<sup>138,139</sup>. Com o passar do tempo, a estabilidade primária diminui e a manutenção do implante

passa a depender da estabilidade secundária, proporcionada pela fixação biológica. Essa, por sua vez, é conferida pela microgeometria dos implantes, bem como pelos processos biológicos envolvidos na inflamação tecidual e no reparo ósseo, e culmina na osseointegração do implante. Dessa forma, a fixação biológica é a responsável pela ancoragem do implante ao longo do tempo<sup>8,140</sup>.

Os tratamentos de superfície, que conferem microtopografia à superfície dos implantes, buscam torná-la mais atrativa às células e proteínas envolvidas na osseointegração<sup>8,140</sup>. Diversos tratamentos são bem descritos na literatura, como jateamento e ataque ácido, por contribuírem com o aumento da rugosidade e da complexidade da superfície dos implantes<sup>8</sup>, influenciando diretamente na formação óssea, em contato com o implante, e em sua ancoragem<sup>113,141</sup>.

Os tratamentos de superfície também podem conferir nanotopografia à superfície dos implantes, aumentando ainda mais sua complexidade. Existem diversas formas de criar essa nanotopografia, porém, os métodos com maior evidência científica são a anodização e a associação de nanopartículas. A anodização utiliza tratamento eletroquímico, onde a superfície do implante é o ânodo, para formar uma superfície porosa, coberta por uma camada de dióxido de titânio sobre o implante<sup>8</sup>. Já a associação de nanopartículas pode ser feita através de diferentes métodos, cabendo citar: deposição cristalina discreta<sup>86,88</sup>, revestimento por imersão, associado ou não ao tratamento térmico<sup>99,131</sup>, e tratamento eletroquímico, onde a superfície do implante é o cátodo<sup>104,127</sup>.

A deposição cristalina discreta consiste em mergulhar os implantes em solução alcoólica contendo nanopartículas, a temperatura ambiente, e, após a remoção da solução, secar os implantes em forno a 100°C<sup>97,116</sup>. Esse e outros métodos de deposição permitem a associação de nanopartículas com

diferentes composições químicas e tamanhos. Com relação à composição química, esta revisão observou que as nanopartículas de fosfato de cálcio e de hidroxiapatita compuseram a maioria dos estudos encontrados. Isso se deve ao fato de seus efeitos no aumento da adesão, proliferação e diferenciação celular, proporcionando maior taxa de osseointegração inicial, estarem bem estabelecidos na literatura<sup>8,142</sup>. Apesar de seus efeitos serem conhecidos, não se sabe ao certo o mecanismo exato pelo qual elas influenciam na osteogênese, mas acredita-se que esteja relacionado à sua composição química similar a da matriz óssea inorgânica<sup>111,133,142</sup>.

A respeito do tamanho das nanopartículas, pelo Sistema Internacional de Unidades, uma partícula, para ser classificada como nanoestrutura, deve apresentar uma de suas três dimensões variando de 1 a 100 nanômetros. No entanto, na prática e na pesquisa, é aceito até 500 nm para ser classificado como nanoestrutura<sup>143</sup>. Entre os estudos incluídos nesta revisão, foram utilizadas nanopartículas variando de 1 a 480 nm, incluindo, portanto, avaliações com praticamente todos os tamanhos de nanopartículas disponíveis<sup>115,130</sup>.

A deposição de nanopartículas sobre a superfície dos implantes pode ser feita sobre tratamentos de superfície pré-existentes. Nishimura et al. (2007)<sup>122</sup> demonstraram que essa deposição cria uma nova nanotopografia de superfície, porém, sem alterar a microtopografia previamente existente. Além disso, as nanopartículas podem ser utilizadas em associação à biomoléculas, como BMP-2<sup>110</sup> e colágeno<sup>134</sup>, íons, de prata por exemplo<sup>126</sup>, e fármacos, como a sinvastatina<sup>111</sup>. Dessa forma, é possível utilizar a associação de diferentes métodos para aprimorar ainda mais a osseointegração dos implantes.

As nanopartículas podem influenciar na osseointegração, tanto por suas propriedades químicas, provenientes dos elementos que as compõem, quanto por suas propriedades físicas, conferidas pelo tamanho nanométrico, que potencializa o



contato da superfície do implante com proteínas e células relacionadas à osseointegração. Contudo, os mecanismos por trás dos efeitos benéficos das características nanotopográficas sobre a adesão dessas proteínas e células ainda não são totalmente compreendidos, não havendo, portanto, consenso acerca das características nanotopográficas ideais, necessárias para estabelecer uma forte ancoragem entre o implante e o osso<sup>109</sup>.

Uma das hipóteses apresentadas para explicar o melhor desempenho das nanopartículas é relacionada ao aumento na osteogênese de contato, em oposição à osteogênese à distância<sup>117,144,145</sup>. Na osteogênese de contato, a formação óssea ocorre, inicialmente, em contato direto com a superfície do implante e, depois, segue em direção ao osso de implantação. Em implantes com nanotopografia, a presença de estruturas menores sobre a superfície do implante permite uma adesão mais forte do coágulo sanguíneo e da fibrina à mesma. De fato, a fibrina forma um substrato de ligação, através do qual as células osteoprogenitoras migram em direção à superfície do implante. Sem esta ancoragem melhorada, as forças contráteis da migração celular fariam com que a fibrina fosse puxada para longe da superfície do implante, impedindo a osteogênese de contato<sup>142,146</sup>. Além disso, Khosravi et al. (2018)<sup>141</sup> mostraram que superfícies topograficamente complexas melhoram a angiogênese peri-implantar, a qual foi determinada por Huang et al. (2015)<sup>147</sup> como sendo um precursor crítico para a formação óssea, uma vez que o aumento do fluxo sanguíneo local está relacionado a um aumento da atividade de osteoblastos.

Outra hipótese apresentada como possível explicação para o aumento da osseointegração em implantes com deposição de nanopartículas é explicada pelo aumento da hidrofília de superfície conferida por essa associação<sup>133</sup>. A hidrofília tem se apresentado como característica de superfície desejável, por conseguir promover aumento da diferenciação de células tronco,

aumento da produção de osteoblastos e da formação óssea<sup>148</sup>, resultando em maior formação óssea em menor tempo<sup>149,150</sup>.

O efeito da associação de nanopartículas à superfície dos implantes na osseointegração proporciona melhora tanto na quantidade de osso neoformado quanto na sua qualidade. A melhora na quantidade de osso neoformado em contato com a superfície do implante é mensurada pelos estudos, principalmente na forma de aumento da porcentagem de contato osso-implante<sup>22,89,106,114,118,133,273</sup>, mas também aparecem observações quanto ao aumento na formação óssea<sup>112,115,121,127</sup>, na osteogênese de contato<sup>18,87,92</sup>, na área<sup>105,136</sup> e no volume ósseo<sup>20,123</sup>. Com relação à melhora da qualidade óssea, os estudos apontam haver maior densidade óssea<sup>99,124</sup> e maior grau de mineralização<sup>101</sup>, organização<sup>103</sup> e remodelação<sup>104</sup>. No entanto, as evidências apontam que, ao contrário dos estágios iniciais de formação óssea, durante a remodelação, grande parte da superfície do implante já está coberta por osso, portanto, a topografia da superfície do implante não causa grande impacto na remodelação óssea<sup>113</sup>.

Essa busca pelo aumento da capacidade de osseointegração dos implantes tem como uma de suas finalidades acelerar a colocação de carga sobre o implante, a fim de devolver ao paciente, com mais rapidez, mas de forma segura, a estética e a função<sup>23,125,230,151</sup>. Ainda, busca aumentar o sucesso dos implantes a longo prazo, principalmente quando a implantação é feita em ossos mais porosos, como na região posterior da maxila<sup>18,22,23</sup>, ou em pacientes com doenças sistêmicas que influenciam na inflamação tecidual e no reparo ósseo, como a diabetes<sup>88,89</sup>.

Apesar da alta quantidade de estudos avaliando o efeito da deposição de nanopartículas à superfície dos implantes na osseointegração, o número de estudos com alta evidência científica ainda é pequeno. Diante disso, foi observada a necessidade de realização de mais estudos primários do tipo

ensaio clínico randomizado. Ainda assim, as nanopartículas parecem desempenhar um impacto positivo nos estágios iniciais da osseointegração, quando associadas à superfície dos implantes, apresentando boa indicação para a prática clínica.

### Limitações

A presente revisão sistemática apresentou algumas limitações metodológicas que devem ser consideradas. Primeiramente, os estudos incluídos apresentaram grande heterogeneidade metodológica, devido às características dos implantes analisados, que possuíam diferentes macrogeometrias e tratamentos de superfície, e aos parâmetros e instrumentos utilizados para analisar o desfecho. A quantidade de diferentes informações resultante tornou difícil categorizar e comparar uma quantidade significativa de estudos

Em segundo lugar, a associação de diferentes intervenções (biomateriais, biocerâmicas e outros tratamentos de superfície), além da intervenção de interesse (nanopartículas), entre o grupo teste e controle, dificulta a correlação dos resultados com a intervenção em si. A manutenção de variáveis confundidoras permite que alguns dos resultados observados possam não ser atribuídos a adição de nanopartículas, mas à combinação das intervenções ou à intervenção adicional utilizada.

Ainda, cabe citar o menor grau de evidência científica apresentado pela maioria dos estudos incluídos, que consistiu em estudos experimentais *in vivo*, os quais foram abrangidos devido à pequena quantidade de estudos com maior evidência científica, ensaios clínicos randomizados, disponíveis na literatura. A existência de estudos em animais e em humanos contribuiu para aumentar a heterogeneidade tanto da amostra, pelas diferentes

características das espécies utilizadas, quanto da intervenção realizada, diante dos diferentes tempos e locais de implantação.

Também é importante destacar a limitação relativa à qualidade metodológica dos estudos, uma vez que foram incluídos estudos que apresentaram risco de viés moderado e um estudo com alto risco de viés. A incorporação desses estudos contribui para a diminuição na confiança da evidência científica apresentada.

Por fim, observou-se limitações no processo de execução da revisão sistemática pela falta de um segundo avaliador na etapa de extração dos dados e análise do risco de viés dos estudos.

## CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática demonstra que a associação de nanopartículas à superfície dos implantes apresenta impacto positivo nas fases iniciais da osseointegração. A deposição de nanopartículas mostrou aumentar tanto a quantidade como a qualidade do osso neoformado, em comparação com implantes com outros tratamentos de superfície, mas sem adição de nanopartículas. Ainda não há consenso acerca do método mais adequado de utilizá-las, havendo grande variação quanto à composição química e o tamanho das nanopartículas e quanto ao tratamento de superfície associado a elas. Também falta clareza acerca do seu mecanismo de ação durante a osseointegração e dos seus efeitos a longo prazo. No entanto, seus resultados são promissores e possuem grande aplicabilidade clínica, uma vez que os tratamentos com implantes vem crescendo, englobando cada vez mais casos de ossos de implantação mais porosos, pacientes com doenças sistêmicas e necessidade de carga precoce.

## REFERÊNCIAS

1. Brett, PM, Harle J, Mihoc R, Olsen I, Jones FH, Tonetti M. Roughness response genes in osteoblasts. *Bone*. 2004;35(1):124-133.
2. Huang HH. Effects of fluoride concentration and elastic tensile strain on the corrosion resistance of commercially pure titanium. *Biomaterials*. 2002;23(1):59-63.
3. Zitter H, Plenk H. The electrochemical behavior of metallic implant materials as an indicator of their biocompatibility. *J Biomed Mater Res*. 1987;21:881-96.
4. Binon PP. Implants and components: entering the new millennium. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000;15(1):76-94.
5. Tesmer M, Wallet S, Koutouzis T, Lundgren T. Bacterial colonization of the dental implant fixture-abutment interface: an in vitro study. *J Periodontol*. 2009;80(12):1991-1997.
6. Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1969;3(2):81-100.
7. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*. 1977;16:1-132.
8. Le GL, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater*. 2007;23(7):844-854.
9. Lavenus S, Ricquier JC, Louarn G, Layrolle P. Cell interaction with nanopatterned surface of implants. *Nanomedicine (Lond)*. 2010;5(6):937-947.

10. Davies JE. Bone bonding at natural and biomaterial surfaces. *Biomaterials*. 2007;28(34):5058-5067.
11. Lemons JE. Biomaterials, biomechanics, tissue healing, and immediate-function dental implants. *J Oral Implantol*. 2004;30(5):318-324.
12. Cooper LF. A role for surface topography in creating and maintaining bone at titanium endosseous implants. *J Prosthet Dent*. 2000;84(5):522-534.
13. Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res*. 1991;25(7):889-902.
14. Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009;4:185-206.
15. Dizaj SM. Preparation and study of vitamin A palmitate microemulsion drug delivery system and investigation of co-surfactant effect. *Journal Of Nanostructure In Chemistry*. 2013;3(1):59.
16. Hallaj-Nezhadi S, Lotfipour F, Dass CR. Delivery of nanoparticulate drug delivery systems via the intravenous route for cancer gene therapy. *Pharmazie*. 2010;65(12):855-859.
17. Lotfipour F, Abdollahi S, Jelvehgari M, Valizadeh H, Hassan M, Milani M. Study of antimicrobial effects of vancomycin loaded PLGA nanoparticles against enterococcus clinical isolates. *Drug Res (Stuttg)*. 2014;64(7):348-352.
18. Orsini G, Piattelli M, Scarano A, Petrone G, Kenealy J, Piattelli A, Caputi S. 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):209-218.

19. Parnia F, Yazdani J, Javaherzadeh V, Maleki Dizaj S. Overview of Nanoparticle Coating of Dental Implants for Enhanced Osseointegration and Antimicrobial Purposes. *J Pharm Pharm Sci.* 2017;20(0):148-160.
20. Heo DN, Ko WK, Lee HR, Lee SJ, Lee D, Um SH, Lee JH, Woo YH, Zhang LG, Lee DW, Kwon IK. Titanium dental implants surface-immobilized with gold nanoparticles as osteoinductive agents for rapid osseointegration. *J Colloid Interface Sci.* 2016;469:129-137.
21. Azzawi ZGM, Hamad TI, Kadhim SA, Naji GAH. Osseointegration evaluation of laser-deposited titanium dioxide nanoparticles on commercially pure titanium dental implants. *Journal Of Materials Science: Materials in Medicine.* 2018; 29(7):1-11.
22. Goené 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):211-219.
23. Telleman G, Albrektsson T, Hoffman M, Johansson CB, Vissink A, Meijer HJ, Raghoobar GM. Peri-implant endosseous healing properties of dual acid-etched mini-implants with a nanometer-sized deposition of CaP: a histological and histomorphometric human study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2010;12(2):153-160.
24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372(71).
25. Institute JB. *JBI Critical Appraisal Checklist.* Adelaide: The Joanna Briggs Institute; 2016.
26. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):401-6.

27. Schünemann H, Brožek J, Guuyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. 2013.
28. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation. Disponível em <http://gradepr.org>. Acesso em: 29 ago. 2022.
29. Alenezi A, Naito Y, Andersson M, Chrcanovic BR, Wennerberg A, Jimbo R. Characteristics of 2 Different Commercially Available Implants with or without Nanotopography. *Int J Dent.* 2013;2013:1-8. doi:10.1155/2013/769768
30. Bai L, Du Z, Du J, et al. A multifaceted coating on titanium dictates osteoimmunomodulation and osteo/angio-genesis towards ameliorative osseointegration. *Biomaterials.* 2018;162:154-169. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.02.010
31. Bose S, Banerjee D, Shivaram A, Tarafder S, Bandyopadhyay A. Calcium phosphate coated 3D printed porous titanium with nanoscale surface modification for orthopedic and dental applications. *Mater Des.* 2018;151:102-112. doi:10.1016/j.matdes.2018.04.049
32. Cha BK, Choi DS, Jang I, Choe BH, Choi WY. Orthodontic tunnel miniscrews with and without TiO<sub>2</sub> nanotube arrays as a drug-delivery system: In vivo study. *Biomed Mater Eng.* 2016;27(4):375-387. doi:10.3233/BME-161597
33. Chen L, Komasa S, Hashimoto Y, Hontsu S, Okazaki J. In Vitro and In Vivo Osteogenic Activity of Titanium Implants Coated by Pulsed Laser Deposition with a Thin Film of Fluoridated Hydroxyapatite. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):1127. doi:10.3390/ijms19041127
34. Cheng A. Multi-scale structural design of titanium implants for improved osseointegration. Dissertation. 2016:1-301.



35. Coelho PG, Cardaropoli G, Suzuki M, Lemons JE. Early healing of nanothickness bioceramic coatings on dental implants. An experimental study in dogs. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009;88(2):387-393. doi:10.1002/jbm.b.31090
36. Coelho PG, Cardaropoli G, Suzuki M, Lemons JE. Histomorphometric evaluation of a nanothickness bioceramic deposition on endosseous implants: a study in dogs. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2009;11(4):292-302. doi:10.1111/j.1708-8208.2008.00122.x
37. Coelho PG, Zavanelli RA, Salles MB, Yenyiol S, Tovar N, Jimbo R. Enhanced Bone Bonding to Nanotextured Implant Surfaces at a Short Healing Period: A Biomechanical Tensile Testing in the Rat Femur. *Implant Dent*. 2016;25(3):322-327. doi:10.1097/ID.0000000000000436
38. Ding X, Zhou L, Wang J, et al. The effects of hierarchical micro/nanosurfaces decorated with TiO<sub>2</sub> nanotubes on the bioactivity of titanium implants in vitro and in vivo. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:6955-6973. doi:10.2147/IJN.S87347
39. Dinu C, Berce C, Todea M et al. Bone quality around implants: a comparative study of coating with hydroxyapatite and SiO<sub>2</sub>-TiO<sub>2</sub> of Ti6Al7Nb implants. *Particulate Science and Technology*. 2019;38(8):944-951. doi:10.1080/02726351.2019.1636916
40. Du Q, Wei D, Wang S et al. TEM analysis and in vitro and in vivo biological performance of the hydroxyapatite crystals rapidly formed on the modified microarc oxidation coating using microwave hydrothermal technique. *Chemical Engineering Journal*. 2019;373:1091-1110. doi:10.1016/j.cej.2019.05.105
41. Ernst S, Stübinger S, Schüpbach P, et al. Comparison of two dental implant surface modifications on implants with same macrodesign: an experimental study in the pelvic sheep model. *Clin Oral Implants Res*. 2015;26(8):898-908. doi:10.1111/clr.12411

42. Fomin AA, Rodionov IV, Fomina MA, Steinhauer AB, Petrova NV, Zakharevich AM, Gribov AN, Skaptsov AA. Nanostructured TiO<sub>2</sub>/HAp bioceramic coatings obtained by induction heat treatment of implants. 2nd International Conference on Emission Electronics. 2014. 10.1109/Emission.2014.6893958.
43. Ghorbel H, Guidara A, Guidara R et al. Assessment of the Addition of Fluorapatite–Alumina Coating for a Durable Adhesion of the Interface Prosthesis/Bone Cells: Implementation In Vivo. *Journal of Medical and Biological Engineering*. 2019;40(2):158-168. doi:10.1007/s40846-019-00498-3
44. Hajdu P, Biri S, Racz R, Kökényesi S, Csarnovics I, Csik A, Vad K. Modification of titanium surface by gold ion beam. *Acta Physica Debrecina*. 2014;48(1):1-12.
45. Hamad TI, Zwain RZ, Aljafery AM. Bioactivity Behaviour of Osteoblasts on Commercially Pure Titanium with TiO<sub>2</sub>-ZrO<sub>2</sub> Nanocomposite Mixture Coating. *Nano Biomedicine and Engineering*. 2019;11(4). doi:10.5101/nbe.v11i4.p361-367
46. Hu J, Zhong X, Fu X. Enhanced Bone Remodeling Effects of Low-Modulus Ti-5Zr-3Sn-5Mo-25Nb Alloy Implanted in the Mandible of Beagle Dogs under Delayed Loading. *ACS Omega*. 2019;4(20):18653-18662. doi:10.1021/acsomega.9b02580
47. Hu Z, Wang X, Xia W, et al. Nano-Structure Designing Promotion Osseointegration of Hydroxyapatite Coated Ti-6Al-4V Alloy Implants in Diabetic Model. *J Biomed Nanotechnol*. 2019;15(8):1701-1713. doi:10.1166/jbn.2019.2812
48. Huang L, Cai B, Huang Y, et al. Comparative Study on 3D Printed Ti6Al4V Scaffolds with Surface Modifications Using Hydrothermal Treatment and Microarc Oxidation to Enhance Osteogenic Activity. *ACS Omega*. 2021;6(2):1465-1476. doi:10.1021/acsomega.0c05191

49. Ibañez MM. Development of osteoinductive Si-based coatings to improve dental implants' performance. Thesis. 2015;1-314.
50. Ibrahim SW, Al-Nakkash WA, Al-Ghaban NMH. Histological Assessment of Nano Hydroxyapatite, Chitosan and Collagen Composite Coating on Commercially Pure Dental Implants in Comparison with Nanohydroxyapatite Coating. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. 2017;6(7):1920-1923. doi:10.21275/art20175552
51. Ishibe T, Goto T, Kodama T, Miyazaki T, Kobayashi S, Takahashi T. Bone formation on apatite-coated titanium with incorporated BMP-2/heparin in vivo. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(6):867-875. doi:10.1016/j.tripleo.2009.06.039
52. Jin G, Qin H, Cao H, et al. Zn/Ag micro-galvanic couples formed on titanium and osseointegration effects in the presence of *S. aureus*. *Biomaterials.* 2015;65:22-31. doi:10.1016/j.biomaterials.2015.06.040
53. Kalemaj Z, Scarano A, Valbonetti L, Rapone B, Grassi FR. Bone Response to Four Dental Implants with Different Surface Topographies: A Histologic and Histometric Study in Minipigs. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2016;36(5):745-754. doi:10.11607/prd.2719
54. Lee YH, Kim JS, Kim JE, et al. Nanoparticle mediated PPAR $\gamma$  gene delivery on dental implants improves osseointegration via mitochondrial biogenesis in diabetes mellitus rat model. *Nanomedicine.* 2017;13(5):1821-1832. doi:10.1016/j.nano.2017.02.020
55. Li G, Cao H, Zhang W, et al. Enhanced Osseointegration of Hierarchical Micro/Nanotopographic Titanium Fabricated by Microarc Oxidation and Electrochemical Treatment. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016;8(6):3840-3852. doi:10.1021/acsami.5b10633

56. Li Y, You Y, Li B, Song Y, Ma A, Chen B, Han W, Li C. Type I collagen combined titanium dioxide nanotube composite coating modified titanium surface improves osteoblast adhesion and osseointegration. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2019;23(14):2169-2176.
57. Liang J, Xu S, Shen M, et al. Osteogenic activity of titanium surfaces with hierarchical micro-/nano-structures obtained by hydrofluoric acid treatment. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:1317-1328. doi:10.2147/IJN.S123930
58. Mangano FG, Iezzi G, Shibli JA, et al. Early bone formation around immediately loaded implants with nanostructured calcium-incorporated and machined surface: a randomized, controlled histologic and histomorphometric study in the human posterior maxilla [published correction appears in *Clin Oral Investig*. 2021 Nov;25(11):6473]. *Clin Oral Investig*. 2017;21(8):2603-2611. doi:10.1007/s00784-017-2061-y
59. Meirelles L, Albrektsson T, Kjellin P, et al. Bone reaction to nano hydroxyapatite modified titanium implants placed in a gap-healing model. *J Biomed Mater Res A*. 2008;87(3):624-631. doi:10.1002/jbm.a.31736
60. Meirelles L, Melin L, Peltola T, et al. Effect of hydroxyapatite and titania nanostructures on early in vivo bone response. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2008;10(4):245-254. doi:10.1111/j.1708-8208.2008.00089.x
61. Milinkovic I, Rudolf R, Raic K, et al. Aspects of titanium-implant surface modification at the micro and nano levels. *Materials and Technologies*. 2012;46(3):251-256.
62. Mistry S, Roy R, Kundu B, et al. Clinical Outcome of Hydroxyapatite Coated, Bioactive Glass Coated, and Machined Ti6Al4V Threaded Dental Implant in Human Jaws: A Short-Term Comparative Study. *Implant Dent*. 2016;25(2):252-260. doi:10.1097/ID.0000000000000376

63. Ostman PO, Hupalo M, del Castillo R, et al. Immediate provisionalization of NanoTite implants in support of single-tooth and unilateral restorations: one-year interim report of a prospective, multicenter study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2010;12(1):e47-e55. doi:10.1111/j.1708-8208.2009.00166.x
64. Ostman PO, Wennerberg A, Albrektsson T. Immediate occlusal loading of NanoTite PREVAIL implants: a prospective 1-year clinical and radiographic study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2010;12(1):39-47. doi:10.1111/j.1708-8208.2008.00128.x
65. Park JW, Park KB, Suh JY. Effects of calcium ion incorporation on bone healing of Ti6Al4V alloy implants in rabbit tibiae. *Biomaterials.* 2007;28(22):3306-3313. doi:10.1016/j.biomaterials.2007.04.007
66. Park JW, Kim HK, Kim YJ, An CH, Hanawa T. Enhanced osteoconductivity of micro-structured titanium implants (XiVE S CELLplus) by addition of surface calcium chemistry: a histomorphometric study in the rabbit femur. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(7):684-690. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01714.x
67. Park IS, Yang EJ, Bae TS. Effect of cyclic precalcification of nanotubular TiO<sub>2</sub> layer on the bioactivity of titanium implant. *Biomed Res Int.* 2013;2013:293627. doi:10.1155/2013/293627
68. Pelegrine AA, Moy PK, Moshaverinia A, Escada ALDA, Calvo-Guirado JL, Claro APRA. Development of a Novel Nanotextured Titanium Implant. An Experimental Study in Rats. *J Clin Med.* 2019;8(7):954. Published 2019 Jun 30. doi:10.3390/jcm8070954
69. Pinheiro FA, Mourão CF, Diniz VS, et al. In-vivo bone response to titanium screw implants anodized in sodium sulfate. *Acta Cir Bras.* 2014;29(6):376-382. doi:10.1590/s0102-86502014000600005

70. Queiroz TP, de Molon RS, Souza FÁ, et al. In vivo evaluation of cp Ti implants with modified surfaces by laser beam with and without hydroxyapatite chemical deposition and without and with thermal treatment: topographic characterization and histomorphometric analysis in rabbits. *Clin Oral Investig*. 2017;21(2):685-699. doi:10.1007/s00784-016-1936-7
71. Salou L, Hoornaert A, Louarn G, Layrolle P. Enhanced osseointegration of titanium implants with nanostructured surfaces: an experimental study in rabbits. *Acta Biomater*. 2015;11:494-502. doi:10.1016/j.actbio.2014.10.017
72. Smeets R, Precht C, Hahn M, et al. Biocompatibility and Osseointegration of Titanium Implants with a Silver-Doped Polysiloxane Coating: An In Vivo Pig Model. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017;32(6):1338–1345. doi:10.11607/jomi.5533
73. Somsanith N, Kim YK, Jang YS, et al. Enhancing of Osseointegration with Propolis-Loaded TiO<sub>2</sub> Nanotubes in Rat Mandible for Dental Implants. *Materials (Basel)*. 2018;11(1):61. doi:10.3390/ma11010061
74. Song P, Hu C, Pei X, et al. Dual modulation of crystallinity and macro-/microstructures of 3D printed porous titanium implants to enhance stability and osseointegration. *J Mater Chem B*. 2019;7(17):2865-2877. doi:10.1039/c9tb00093c
75. Suchý T, Vištejnová L, Šupová M, et al. Vancomycin-Loaded Collagen/Hydroxyapatite Layers Electrospun on 3D Printed Titanium Implants Prevent Bone Destruction Associated with *S. epidermidis* Infection and Enhance Osseointegration. *Biomedicines*. 2021;9(5):531. doi:10.3390/biomedicines9050531
76. Suh JY, Jeung OC, Choi BJ, Park JW. Effects of a novel calcium titanate coating on the osseointegration of blasted endosseous implants in rabbit tibiae. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18(3):362-369. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01323.x

77. Vu AA, Robertson SF, Ke D, Bandyopadhyay A, Bose S. Mechanical and biological properties of ZnO, SiO<sub>2</sub>, and Ag<sub>2</sub>O doped plasma sprayed hydroxyapatite coating for orthopaedic and dental applications. *Acta Biomater.* 2019;92:325-335. doi:10.1016/j.actbio.2019.05.020
78. Wang H, Eliaz N, Xiang Z, Hsu HP, Spector M, Hobbs LW. Early bone apposition in vivo on plasma-sprayed and electrochemically deposited hydroxyapatite coatings on titanium alloy. *Biomaterials.* 2006;27(23):4192-4203. doi:10.1016/j.biomaterials.2006.03.034
79. Wu YF, Lin GF, Zhang LF, He FM. Biomechanical and Morphometric Evaluation of a Strontium-Incorporated Implant and Four Commercially Available Implants: A Study in Rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2020;35(3):531-541. doi:10.11607/jomi.8118
80. Yi YA, Park YB, Choi H et al. The Evaluation of Osseointegration of Dental Implant Surface with Different Size of TiO<sub>2</sub>Nanotube in Rats. *Journal of Nanomaterials.* 2015;2015:1-11. doi:10.1155/2015/581713
81. Yin D, Komasa S, Yoshimine S, Sekino T, Okazaki J. Effect of mussel adhesive protein coating on osteogenesis in vitro and osteointegration in vivo to alkali-treated titanium with nanonetwork structures. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:3831-3843. doi:10.2147/IJN.S206313
82. Yu Y, Jin G, Xue Y, Wang D, Liu X, Sun J. Multifunctions of dual Zn/Mg ion co-implanted titanium on osteogenesis, angiogenesis and bacteria inhibition for dental implants. *Acta Biomater.* 2017;49:590-603. doi:10.1016/j.actbio.2016.11.067
83. Yuan Z, Liu P, Liang Y, et al. Investigation of osteogenic responses of Fe-incorporated micro/nano-hierarchical structures on titanium surfaces. *J Mater Chem B.* 2018;6(9):1359-1372. doi:10.1039/c7tb03071a

84. Zemtsova EG, Yudintceva NM, Morozov PE, Valiev RZ, Smirnov VM, Shevtsov MA. Improved osseointegration properties of hierarchical microtopographic/nanotopographic coatings fabricated on titanium implants. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:2175-2188. doi:10.2147/IJN.S161292
85. Zhang Z, Xu R, Yang Y, et al. Micro/nano-textured hierarchical titanium topography promotes exosome biogenesis and secretion to improve osseointegration. *J Nanobiotechnology*. 2021;19(1):78. doi:10.1186/s12951-021-00826-3
86. Abrahamsson I, Linder E, Larsson L, Berglundh T. Deposition of nanometer scaled calcium-phosphate crystals to implants with a dual acid-etched surface does not improve early tissue integration. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24(1):57-62. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02424.x
87. Adam M, Ganz C, Xu W, Sarajian HR, Götz W, Gerber T. In vivo and in vitro investigations of a nanostructured coating material - a preclinical study. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:975-984. doi:10.2147/IJN.S48416
88. Ajami E, Mahno E, Mendes VC, Bell S, Moineddin R, Davies JE. Bone healing and the effect of implant surface topography on osteoconduction in hyperglycemia. *Acta Biomater*. 2014;10(1):394-405. doi:10.1016/j.actbio.2013.09.020
89. Ajami E, Bell S, Liddell RS, Davies JE. Early bone anchorage to micro- and nano-topographically complex implant surfaces in hyperglycemia. *Acta Biomater*. 2016;39:169-179. doi:10.1016/j.actbio.2016.05.017
90. Alghamdi HS, van Oirschot BA, Bosco R, et al. Biological response to titanium implants coated with nanocrystals calcium phosphate or type 1 collagen in a dog model. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24(5):475-483. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02409.x



91. Auciello O, Renou S, Kang K, Tasat D, Olmedo D. A Biocompatible Ultrananocrystalline Diamond (UNCD) Coating for a New Generation of Dental Implants. *Nanomaterials* (Basel). 2022;12(5):782. doi:10.3390/nano12050782
92. Ballo A, Agheli H, Lausmaa J, Thomsen P, Petronis S. Nanostructured model implants for in vivo studies: influence of well-defined nanotopography on de novo bone formation on titanium implants. *Int J Nanomedicine*. 2011;6:3415-3428. doi:10.2147/IJN.S25867
93. Barros RR, Novaes AB Jr, Papalexiou V, et al. Effect of biofunctionalized implant surface on osseointegration: a histomorphometric study in dogs. *Braz Dent J*. 2009;20(2):91-98. doi:10.1590/s0103-64402009000200001
94. Bell S, Ajami E, Davies JE. An improved mechanical testing method to assess bone-implant anchorage. *J Vis Exp*. 2014;(84):e51221. Published 2014 Feb 10. doi:10.3791/51221
95. Bonfante EA, Granato R, Marin C, et al. Biomechanical testing of microblasted, acid-etched/microblasted, anodized, and discrete crystalline deposition surfaces: an experimental study in beagle dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(1):136-142. doi:10.11607/jomi.2331
96. Coelho PG, Granato R, Marin C, et al. Biomechanical evaluation of endosseous implants at early implantation times: a study in dogs. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(7):1667-1675. doi:10.1016/j.joms.2010.02.050
97. Davies JE, Ajami E, Moineddin R, Mendes VC. The roles of different scale ranges of surface implant topography on the stability of the bone/implant interface. *Biomaterials*. 2013;34(14):3535-3546. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.01.024
98. Davies JE, Mendes VC, Ko JC, Ajami E. Topographic scale-range synergy at the functional bone/implant interface. *Biomaterials*. 2014;35(1):25-35. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.09.072

99. de Oliveira PGFP, de Melo Soares MS, Silveira E Souza AMM, et al. Influence of nano-hydroxyapatite coating implants on gene expression of osteogenic markers and micro-CT parameters. An in vivo study in diabetic rats. *J Biomed Mater Res A*. 2021;109(5):682-694. doi:10.1002/jbm.a.37052
100. Geng H, Poologasundarampillai G, Todd N, et al. Biotransformation of Silver Released from Nanoparticle Coated Titanium Implants Revealed in Regenerating Bone. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017;9(25):21169-21180. doi:10.1021/acsami.7b05150
101. Geng Z, Yu Y, Li Z, et al. miR-21 promotes osseointegration and mineralization through enhancing both osteogenic and osteoclastic expression. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;111:110785. doi:10.1016/j.msec.2020.110785
102. Gobbato L, Arguello E, Martin IS, Hawley CE, Griffin TJ. Early bone healing around 2 different experimental, HA grit-blasted, and dual acid-etched titanium implant surfaces. A pilot study in rabbits. *Implant Dent*. 2012;21(6):454-460. doi:10.1097/ID.0b013e3182611cd7
103. Granato R, Marin C, Suzuki M, Gil JN, Janal MN, Coelho PG. Biomechanical and histomorphometric evaluation of a thin ion beam bioceramic deposition on plateau root form implants: an experimental study in dogs. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009;90(1):396-403. doi:10.1002/jbm.b.31298
104. He F, Yang G, Wang X, Zhao S. Effect of electrochemically deposited nanohydroxyapatite on bone bonding of sandblasted/dual acid-etched titanium implant. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24(5):790-799.
105. Ibrahim SW, Rafeeq AK, Ahmedhamdi MS. Histomorphometric assessment of implant coated with mixture of nano-alumina and fluorapatite in rabbits. *Saudi Dent J*. 2021;33(8):1142-1148. doi:10.1016/j.sdentj.2021.02.005

106. Jimbo R, Coelho PG, Vandeweghe S, et al. Histological and three-dimensional evaluation of osseointegration to nanostructured calcium phosphate-coated implants. *Acta Biomater.* 2011;7(12):4229-4234. doi:10.1016/j.actbio.2011.07.017
107. Jimbo R, Coelho PG, Bryington M, et al. Nano hydroxyapatite-coated implants improve bone nanomechanical properties. *J Dent Res.* 2012;91(12):1172-1177. doi:10.1177/0022034512463240
108. Karazisis D, Ballo AM, Petronis S, et al. The role of well-defined nanotopography of titanium implants on osseointegration: cellular and molecular events in vivo. *Int J Nanomedicine.* 2016;11:1367-1382. doi:10.2147/IJN.S101294
109. Kitagawa IL, Miyazaki CM, Pitol-Palin L, et al. Titanium-Based Alloy Surface Modification with TiO<sub>2</sub> and Poly(sodium 4-styrenesulfonate) Multilayers for Dental Implants. *ACS Appl Bio Mater.* 2021;4(4):3055-3066. doi:10.1021/acsabm.0c01348
110. Kloss FR, Gassner R, Preiner J, et al. The role of oxygen termination of nanocrystalline diamond on immobilisation of BMP-2 and subsequent bone formation. *Biomaterials.* 2008;29(16):2433-2442. doi:10.1016/j.biomaterials.2008.01.036
111. Kwon YD, Yang DH, Lee DW. A Titanium Surface-Modified with Nano-Sized Hydroxyapatite and Simvastatin Enhances Bone Formation and Osseointegration. *J Biomed Nanotechnol.* 2015;11(6):1007-1015. doi:10.1166/jbn.2015.2039
112. Liddell R, Ajami E, Davies JE. Tau ( $\tau$ ): A New Parameter to Assess the Osseointegration Potential of an Implant Surface. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2017;32(1):102-112. doi:10.11607/jomi.4746
113. Liddell RS, Ajami E, Li Y, Bajenova E, Yang Y, Davies JE. The influence of implant design on the kinetics of osseointegration and bone anchorage homeostasis. *Acta Biomater.* 2021;121:514-526. doi:10.1016/j.actbio.2020.11.043

114. 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;87(2):299-307. doi:10.1002/jbm.a.31744
115. 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):641-647.
116. Mendes VC, Moineddin R, Davies JE. The effect of discrete calcium phosphate nanocrystals on bone-bonding to titanium surfaces. *Biomaterials*. 2007;28(32):4748-4755. doi:10.1016/j.biomaterials.2007.07.020
117. Mendes VC, Moineddin R, Davies JE. Discrete calcium phosphate nanocrystalline deposition enhances osteoconduction on titanium-based implant surfaces. *J Biomed Mater Res A*. 2009;90(2):577-585. doi:10.1002/jbm.a.32126
118. Mendonça G, Mendonça DB, Simões LG, et al. Nanostructured alumina-coated implant surface: effect on osteoblast-related gene expression and bone-to-implant contact in vivo. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24(2):205-215.
119. Metzler P, von Wilmsowky C, Stadlinger B, et al. Nano-crystalline diamond-coated titanium dental implants - a histomorphometric study in adult domestic pigs. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013;41(6):532-538. doi:10.1016/j.jcms.2012.11.020
120. Nazarov DV, Smirnov VM, Zemtsova EG, Yudintceva NM, Shevtsov MA, Valiev RZ. Enhanced Osseointegrative Properties of Ultra-Fine-Grained Titanium Implants Modified by Chemical Etching and Atomic Layer Deposition. *ACS Biomater Sci Eng*. 2018;4(9):3268-3281. doi:10.1021/acsbomaterials.8b00342
121. Nemcakova I, Litvinec A, Mandys V, et al. Coating Ti6Al4V implants with nanocrystalline diamond functionalized with BMP-7

- promotes extracellular matrix mineralization in vitro and faster osseointegration in vivo. *Sci Rep.* 2022;12(1):5264. doi:10.1038/s41598-022-09183-z
122. Nishimura I, Huang Y, Butz F, et al. Discrete deposition of hydroxyapatite nanoparticles on a titanium implant with predisposing substrate microtopography accelerated osseointegration. *Nanotechnology.* 2007;18(24):245101-245109. doi: 10.1088/0957-4484/18/24/245101
  123. Oltean-Dan D, Frangopol PT, Balint R, et al. Biocompatibility of titanium implants coated with biocomposite in a rat model of femoral fracture. *Studia Universitatis Babeş-Bolyai, Chemia.* 2021;66(3):73-87.
  124. Qiao S, Cao H, Zhao X, et al. Ag-plasma modification enhances bone apposition around titanium dental implants: an animal study in Labrador dogs. *Int J Nanomedicine.* 2015;10:653-664. doi:10.2147/IJN.S73467
  125. Rizk FN, Elrekaby E, Farahat A. The effect of two different implant systems on bony changes in mandibular implant supported overdenture. *Dentistry.* 2011;85.
  126. Scarano A, Carinci F, Orsini T, et al. Titanium Implants Coated with a Bifunctional Molecule with Antimicrobial Activity: A Rabbit Study. *Materials (Basel).* 2020;13(16):3613. doi:10.3390/ma13163613
  127. Schliephake H, Aref A, Scharnweber D, Rösler S, Sewing A. Effect of modifications of dual acid-etched implant surfaces on periimplant bone formation. Part II: calcium phosphate coatings. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(1):38-44. doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01616.x
  128. Schouten C, Meijer GJ, van den Beucken JJ, et al. In vivo bone response and mechanical evaluation of electrosprayed CaP nanoparticle coatings using the iliac crest of goats as an

implantation model. *Acta Biomater.* 2010;6(6):2227-2236.  
doi:10.1016/j.actbio.2009.11.030

129. Schwarz F, Sager M, Kadelka I, Ferrari D, Becker J. Influence of titanium implant surface characteristics on bone regeneration in dehiscence-type defects: an experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 2010;37(5):466-473. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01533.x
130. Selecman AM. Evaluation of Osseointegration Between Two Different Modalities of Hydroxyapatite Implant Surface Coatings: Plasma Sprayed HA Coated Implants and Electrophoresis Deposited Nano HA Coated Implants. Theses and Dissertations (ETD). Paper 237.
131. Svanborg LM, Hoffman M, Andersson M, Currie F, Kjellin P, Wennerberg A. The effect of hydroxyapatite nanocrystals on early bone formation surrounding dental implants. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):308-315.
132. Thiem DG, Adam M, Ganz C, Gerber T, Kämmerer PW. The implant surface and its role in affecting the dynamic processes of bone remodeling by means of distance osteogenesis: A comparative in vivo study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2019;34(1):133–140. doi:10.11607/jomi.6729
133. Trisi P, Berardini M, Falco A, Sandrini E, Vulpiani MP. A New Highly Hydrophilic Electrochemical Implant Titanium Surface: A Histological and Biomechanical In Vivo Study. *Implant Dent.* 2017;26(3):429-437. doi:10.1097/ID.0000000000000605
134. Uezono M, Takakuda K, Kikuchi M, Suzuki S, Moriyama K. Hydroxyapatite/collagen nanocomposite-coated titanium rod for achieving rapid osseointegration onto bone surface. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2013;101(6):1031-1038.
135. 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):265-277.
136. Yang GL, He FM, Hu JA, Wang XX, Zhao SF. Effects of biomimetically and electrochemically deposited nano-hydroxyapatite coatings on osseointegration of porous titanium implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(6):782-789. doi:10.1016/j.tripleo.2008.12.023
137. Zhang W, Wang G, Liu Y, et al. The synergistic effect of hierarchical micro/nano-topography and bioactive ions for enhanced osseointegration. *Biomaterials.* 2013;34(13):3184-3195.
138. Turkyilmaz I, McGlumphy EA. Influence of bone density on implant stability parameters and implant success: A retrospective clinical study. *BMC Oral Health.* 2008;8(32)
139. Lozano-Carrascal N, Salomó-Coll O, Gilabert-Cerdà M, et al. Effect of implant macro-design on primary stability: A prospective clinical study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21:e214-e221
140. Shiu HT, Goss B, Lutton C, et al. Formation of blood clot on biomaterial implants influences bone healing. *Tissue Eng Part B Rev.* 2014;20:697-712.
141. Khosravi, N., Maeda, A., DaCosta, R.S. et al. Nanosurfaces modulate the mechanism of peri-implant endosseous healing by regulating neovascular morphogenesis. *Commun Biol.* 2018;1(72).
142. Surmenev RA, Surmeneva MA, Ivanova AA. Significance of calcium phosphate coatings for the enhancement of new bone osteogenesis—a review. *Acta Biomater.* 2014;10:557-579.
143. Meirelles L. Nanostructures and bone response. A safe alternative for rehabilitation with dental implants? *Implant News Magazine.* 2010;7(2):169-172.

144. Davies JE, Ajami E, Moineddin R, Mendes VC. The roles of different scale ranges of surface implant topography on the stability of the bone/implant interface. *Biomaterials*. 2013;34:3535-5346.
145. Bjursten LM, Rasmusson L, Oh S, Smith GC, Brammer SK, Jin S. Titanium dioxide nanotubes enhance bone bonding in vivo. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2010;92:1218-1224.
146. Oprea WE, Karp MJ, Hosseini MM, Davies JE. Effect of platelet releasate on bone cell migration and recruitment in vitro. *J Craniofac Surg*. 2003;14:292-300.
147. Huang C, Ness VP, Yang X, Chen H, Luo J, Brown EB, Zhang X. Spatiotemporal Analyses of Osteogenesis and Angiogenesis via Intravital Imaging in Cranial Bone Defect Repair. *J Bone Miner Res*. 2015;30:1217-1230.
148. Hotchkiss KM, Reddy GB, Hyzy SL, et al. Titanium surface characteristics, including topography and wettability, alter macrophage activation. *Acta Biomater*. 2016;31:425-434.
149. Hicklin SP, Schneebeli E, Chappuis V et al. Early loading of titanium dental implants with an intra-operatively conditioned hydrophilic implant surface after 21 days of healing. *Clin Oral Implants Res*. 2015;27:875-883.
150. Favero R, Lang NP, Salata LA, et al. Sequential healing events of osseointegration at UnicCa and SLActive implant surfaces: An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27:203-210.
151. Hinkle RM, Rimer SR, Morgan MH, et al. Loading of titanium implants with hydrophilic endosteal surface 3 weeks after insertion: Clinical and radiological outcome of a 12-month prospective clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72:1495-1502.



## APÊNDICES

## Apêndice A – Seleção e inclusão de artigos

Quadro 1 - Estratégia de busca em bases de dados

Base de dados	Estratégia de busca (30/05/2022)	Referências
PubMed	("Dental Implantation "[MESH] OR "Dental Implants"[Mesh] OR "dental implants" OR "dental Implant" OR "oral implant" OR "oral implants" OR "osseointegrated implant" OR "osseointegrated implants" OR "dental implantation") AND ("Nanoparticles"[Mesh] OR "Nanoparticle" OR "Nanoparticles" OR "Nanocrystalline Materials" OR "Nanocrystalline Material" OR "Nanocrystals" OR "Nanocrystal") AND ("surface treatment" OR "surface treatments" OR "surface finishing" OR "surface modification" OR "surface modifications" OR "plasma spray" OR "plasma spraying" OR "grit blasting" OR "grit blast" OR "abrasive blasting" OR "acid etching" OR "chemical etching" OR "machined") AND ("Osseointegration"[Mesh] OR "Osseointegration" OR "Peri-implant Endosseous Healing")	35
Scielo	("dental implants" OR "dental Implant" OR "oral implant" OR "oral implants" OR "osseointegrated implant" OR "osseointegrated implants" OR "dental implantation") AND ("Nanoparticle" OR "Nanoparticles" OR "Nanocrystalline Materials" OR "Nanocrystalline Material" OR "Nanocrystals" OR "Nanocrystal") AND ("surface treatment" OR "surface treatments" OR "surface finishing" OR "surface modification" OR "surface modifications" OR "plasma spray" OR "plasma spraying" OR "grit blasting" OR "grit blast" OR "abrasive blasting" OR "acid etching" OR "chemical etching" OR "machined") AND ("Osseointegration" OR "Peri-implant Endosseous Healing")	0
LILACS	("dental implants" OR "dental Implant" OR "oral implant" OR "oral implants" OR "osseointegrated implant" OR "osseointegrated implants" OR "dental implantation") AND ("Nanoparticle" OR "Nanoparticles" OR "Nanocrystalline Materials" OR "Nanocrystalline Material" OR "Nanocrystals" OR "Nanocrystal") AND ("surface treatment" OR "surface treatments" OR "surface finishing" OR "surface modification" OR "surface modifications" OR "plasma spray" OR "plasma spraying" OR "grit blasting" OR "grit blast" OR "abrasive blasting" OR "acid etching" OR "chemical etching" OR "machined") AND ("Osseointegration" OR "Peri-implant Endosseous Healing")	1
MEDLINE	("dental implants" OR "dental Implant" OR "oral implant" OR "oral implants" OR "osseointegrated implant" OR "osseointegrated implants" OR "dental implantation") AND ("Nanoparticle" OR "Nanoparticles" OR "Nanocrystalline Materials" OR "Nanocrystalline Material" OR "Nanocrystals" OR "Nanocrystal") AND ("surface treatment" OR "surface treatments" OR "surface finishing" OR "surface modification" OR "surface modifications" OR "plasma spray" OR "plasma spraying" OR "grit blasting" OR "grit blast" OR "abrasive blasting" OR "acid etching" OR "chemical etching" OR "machined") AND ("Osseointegration" OR "Peri-implant Endosseous Healing")	35
Web of Science	("dental implants" OR "dental Implant" OR "oral implant" OR "oral implants" OR "osseointegrated implant" OR "osseointegrated implants" OR "dental implantation") AND ("Nanoparticle" OR "Nanoparticles" OR "Nanocrystalline Materials" OR "Nanocrystalline Material" OR "Nanocrystals" OR "Nanocrystal") AND ("surface treatment" OR "surface treatments" OR "surface finishing" OR "surface modification" OR "surface modifications" OR "plasma spray" OR "plasma spraying" OR "grit blasting" OR "grit blast" OR "abrasive blasting" OR "acid etching" OR "chemical etching" OR "machined") AND ("Osseointegration" OR "Peri-implant Endosseous Healing")	43
Scopus	("dental implants" OR "dental Implant" OR "oral implant" OR "oral implants" OR "osseointegrated implant" OR "osseointegrated implants" OR "dental implantation") AND ("Nanoparticle" OR "Nanoparticles" OR "Nanocrystalline Materials" OR "Nanocrystalline Material" OR "Nanocrystals" OR "Nanocrystal") AND ("surface treatment" OR "surface treatments" OR "surface finishing" OR "surface modification" OR "surface modifications" OR "plasma spray" OR "plasma spraying" OR "grit blasting" OR "grit blast" OR "abrasive blasting" OR "acid etching" OR "chemical etching" OR "machined") AND ("Osseointegration" OR "Peri-implant Endosseous Healing")	66

## Quadro 1 (Continuação)

Base de dados	Estratégia de busca (30/05/2022)	Referências
Cochrane	("dental implants" OR "dental Implant" OR "oral implant" OR "oral implants" OR "osseointegrated implant" OR "osseointegrated implants" OR "dental implantation") AND ("Nanoparticle" OR "Nanoparticles" OR "Nanocrystalline Materials" OR "Nanocrystalline Material" OR "Nanocrystals" OR "Nanocrystal") AND ("surface treatment" OR "surface treatments" OR "surface finishing" OR "surface modification" OR "surface modifications" OR "plasma spray" OR "plasma spraying" OR "grit blasting" OR "grit blast" OR "abrasive blasting" OR "acid etching" OR "chemical etching" OR "machined") AND ("Osseointegration" OR "Peri-implant Endosseous Healing")	3
Embase	("dental implants" OR "dental Implant" OR "oral implant" OR "oral implants" OR "osseointegrated implant" OR "osseointegrated implants" OR "dental implantation") AND ("Nanoparticle" OR "Nanoparticles" OR "Nanocrystalline Materials" OR "Nanocrystalline Material" OR "Nanocrystals" OR "Nanocrystal") AND ("surface treatment" OR "surface treatments" OR "surface finishing" OR "surface modification" OR "surface modifications" OR "plasma spray" OR "plasma spraying" OR "grit blasting" OR "grit blast" OR "abrasive blasting" OR "acid etching" OR "chemical etching" OR "machined") AND ("Osseointegration" OR "Peri-implant Endosseous Healing")	69
Google Acadêmico	"Dental implants" AND "Nanoparticles" AND "surface treatment" AND "Osseointegration"	1830

Tabela 1 - Artigos excluídos e motivo da exclusão

Referência	Autor, Ano	Razão para exclusão
29	Alenezi et al (2013)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
30	Bai et al (2018)	Não possui grupo sem nanopartículas
31	Bose et al (2018)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
13	Buser et al (1991)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
32	Cha et al (2016)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
33	Chen et al (2018)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
34	Cheng (2016)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
35	Coelho et al (2009)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
36	Coelho et al (2009)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
37	Coelho et al (2016)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
38	Ding et al (2015)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
39	Dinu et al (2020)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
40	Du et al (2019)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
41	Ernst et al (2015)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
42	Fomin et al (2014)	Informações incompletas acerca do experimento
43	Ghorbel et al (2020)	Não avalia implantes de titânio
44	Hajdu et al (2014)	Estudo in vitro
45	Hamad et al (2019)	Estudo in vitro
46	Hu et al (2019)	Não possui grupo sem nanopartículas
47	Hu et al (2019)	Avalia apenas organismos com doença sistêmica ou infecção local
48	Huang et al (2021)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
49	Ibañez (2015)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
50	Ibrahim et al (2017)	Não possui grupo sem nanopartículas
51	Ishib, et al (2009)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
52	Jin et al (2015)	Avalia apenas organismos com doença sistêmica ou infecção local
53	Kalemaj et al (2016)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
54	Lee et al (2017)	Avalia apenas organismos com doença sistêmica ou infecção local
55	Li et al (2016)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
56	Li et al (2019)	Idioma do texto
57	Liang et al (2017)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
58	Mangano et al (2017)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
59	Meirelles et al (2008)	Não possui grupo sem nanopartículas
60	Meirelles et al (2008)	Não possui grupo sem nanopartículas
61	Milinković et al (2012)	Tipo de estudo
62	Mistry et al (2016)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
63	Ostman et al (2010)	Informações incompletas acerca do experimento
64	Ostman et al (2010)	Não possui grupo sem nanopartículas
65	Park et al (2007)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
66	Park et al (2009)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
67	Park et al (2013)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
68	Pelegrine et al (2019)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
69	Pinheiro et al (2014)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
70	Queiroz et al (2017)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
71	Salou et al (2015)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
72	Smeets et al (2017)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
73	Somsanith et al (2018)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
74	Song et al (2019)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
75	Suchy et al (2021)	Não possui grupo sem nanopartículas
76	Suh et al (2007)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
77	Vu et al (2019)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
78	Wang et al (2006)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
79	Wu et al (2020)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
80	Yi et al (2015)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
81	Yin et al (2019)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
82	Yu et al (2017)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
83	Yuan et al (2018)	Não possui grupo com adição de nanopartículas
84	Zemtsva et al (2018)	Informações incompletas acerca do experimento
85	Zhang et al (2021)	Não possui grupo com adição de nanopartículas

## Apêndice B – Risco de viés

Quadro 2 - Risco de viés dos Ensaios Clínicos Randomizados avaliados pela ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for randomized controlled trials*<sup>25</sup>

Questão	Resposta*			
	Goené et al., 2007 <sup>22</sup>	Orsini et al., 2007 <sup>18</sup>	Rizk et al., 2011 <sup>125</sup>	Telleman et al., 2010 <sup>23</sup>
1. Foi utilizada randomização verdadeira para atribuição de participantes aos grupos de tratamento?	I	I	I	I
2. A alocação aos grupos de tratamento foi ocultada?	N	N	I	N
3. Os grupos de tratamento eram semelhantes no início do estudo?	S	S	S	S
4. Os participantes eram cegos em relação ao tratamento atribuído?	S	S	I	S
5. Aqueles que administravam o tratamento eram cegos em relação ao tratamento atribuído?	N	N	I	N
6. Os avaliadores dos resultados eram cegos em relação ao tratamento atribuído?	S	I	I	S
7. Os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica, exceto pela intervenção de interesse?	S	S	N	S
8. O acompanhamento foi completo e, se não, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram descritas e analisadas adequadamente?	S	S	I	S
9. Os participantes foram analisados nos grupos para os quais foram randomizados?	S	S	S	S
10. Os resultados foram medidos da mesma forma em todos os grupos de tratamento?	S	S	S	S
11. Os resultados foram medidos de forma confiável?	S	S	S	S
12. Foi utilizada análise estatística apropriada?	S	S	S	S
13. O desenho do estudo foi apropriado e quaisquer desvios do desenho padrão do ECR (randomização individual, grupos paralelos) foram considerados na condução e análise do estudo?	S	S	N	S
%Sim / Risco	69%/M	69%/M	38%/A	77%/B

\* S=Sim, N=Não, I=Indefinido

Risco de viés foi categorizado como: Alto (A) quando o estudo atingisse até 49% de pontuação “sim”, Moderado (M) quando o estudo atingisse entre 50% e 69% de pontuação “sim”, e baixo (B) quando o estudo atingisse mais que 70% da pontuação “sim”.

Quadro 3 - Risco de viés dos Estudos In Vivo avaliados pela ferramenta *JBICritical Appraisal Checklist for Quasi-experimental Studies*<sup>2</sup>

Questão	Resposta*													
	Abrahamsson et al., 2012 <sup>86</sup>	Adam et al., 2014 <sup>87</sup>	Aljani et al., 2014 <sup>88</sup>	Aljani et al., 2016 <sup>89</sup>	Alghamdi et al., 2013 <sup>90</sup>	Auciello et al., 2022 <sup>91</sup>	Ballo et al., 2011 <sup>92</sup>	Barros et al., 2009 <sup>93</sup>	Bell et al., 2014 <sup>94</sup>	Bonfante et al., 2013 <sup>95</sup>	Coelho et al., 2010 <sup>96</sup>	Davies et al., 2013 <sup>97</sup>	Davies et al., 2014 <sup>98</sup>	
1. Está claro no estudo qual é a 'causa' e qual é o 'efeito' (ou seja, não há confusão sobre qual variável vem primeiro)?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
2. Os participantes incluídos em qualquer comparação foram semelhantes?	I	I	S	I	I	S	I	S	I	I	S	I	I	
3. Os participantes incluídos em qualquer comparação recebendo tratamento/cuidado semelhante, além da exposição ou intervenção de interesse?	S	N	S	S	S	N	S	S	S	N	N	S	S	
4. Havia grupo controle?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
5. Houveram várias medições do resultado antes e depois da intervenção/exposição?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
6. O acompanhamento foi completo e, se não, as diferenças entre os grupos em termos de	S	I	S	S	NA	S	S	S	S	S	S	S	S	
7. Os resultados dos participantes foram incluídos em alguma comparação medido da mesma forma?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
8. Os resultados foram medidos de forma confiável?	S	I	I	S	I	I	I	S	I	I	I	S	S	
9. Foi utilizada uma análise estatística apropriada?	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	
%Sim / Risco	87,5%/B	50%/M	87,5%/B	75%/B	62,5%/M	62,5%/M	75%/B	100%/B	62,5%/M	62,5%/M	75%/B	87,5%/B	87,5%/B	

\* S=Sim, N=Não, I=Indefinido, NA=Não se aplica

Quadro 3 (Continuação)

Questão	Resposta*													
	de Oliveira et al., 2021 <sup>99</sup>	Geng et al., 2017 <sup>100</sup>	Geng et al., 2020 <sup>101</sup>	Gobbato et al., 2012 <sup>102</sup>	Granato et al., 2009 <sup>103</sup>	He et al., 2009 <sup>104</sup>	Heo et al., 2016 <sup>105</sup>	Ibrahim et al., 2021 <sup>106</sup>	Jimbo et al., 2011 <sup>106</sup>	Jimbo et al., 2012 <sup>107</sup>	Karazišis et al., 2016 <sup>108</sup>	Kitagawa et al., 2021 <sup>109</sup>	Kloss et al., 2008 <sup>110</sup>	
1. Está claro no estudo qual é a 'causa' e qual é o 'efeito' (ou seja, não há confusão sobre qual variável vem primeiro)?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
2. Os participantes incluídos em qualquer comparação foram semelhantes?	S	I	I	I	I	I	I	S	I	I	I	S	I	
3. Os participantes incluídos em qualquer comparação recebendo tratamento/cuidado semelhante, além da exposição ou intervenção de interesse?	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	N	S	
4. Havia grupo controle?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
5. Houveram várias medições do resultado antes e depois da intervenção/exposição?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
6. O acompanhamento foi completo e, se não, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram descritas e analisadas adequadamente?	S	I	I	S	NA	S	I	S	S	I	I	I	I	
7. Os resultados dos participantes foram incluídos em alguma comparação medido da mesma forma?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
8. Os resultados foram medidos de forma confiável?	S	I	I	I	I	I	S	I	I	I	I	I	I	
9. Foi utilizada uma análise estatística apropriada?	S	S	S	NA	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
%Sim / Risco	100%/B	62,5%/M	62,5%/M	71%/B	62,5%/M	75%/B	62,5%/M	75%/B	75%/B	62,5%/M	62,5%/M	62,5%/M	62,5%/M	

\* S=Sim, N=Não, I=Indefinido, NA=Não se aplica

Quadro 3 (Continuação)

Questão	Resposta*													
	Kwon et al., 2015 <sup>11</sup>	Liddell et al., 2017 <sup>17</sup>	Liddell et al., 2021 <sup>13</sup>	Meirelles et al., 2008 <sup>14</sup>	Meirelles et al., 2008 <sup>15</sup>	Mendes et al., 2007 <sup>16</sup>	Mendes et al., 2009 <sup>17</sup>	Mendonça et al., 2011 <sup>18</sup>	Metzler et al., 2013 <sup>19</sup>	Nazarov et al., 2018 <sup>20</sup>	Nemcaková et al., 2022 <sup>21</sup>	Nishimura et al., 2007 <sup>22</sup>	Oltean-Dan et al., 2021 <sup>23</sup>	
1. Está claro no estudo qual é a 'causa' e qual é o 'efeito' (ou seja, não há confusão sobre qual variável vem primeiro)?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
2. Os participantes incluídos em qualquer comparação foram semelhantes?	I	I	S	S	I	I	I	S	I	I	S	I	I	
3. Os participantes incluídos em qualquer comparação recebendo tratamento/cuidado semelhante, além da exposição ou intervenção de interesse?	N	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	N	
4. Havia grupo controle?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
5. Houveram várias medições do resultado antes e depois da intervenção/exposição?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
6. O acompanhamento foi completo e, se não, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram descritas e analisadas adequadamente?	I	S	I	S	I	S	S	I	S	S	I	I	I	
7. Os resultados dos participantes foram incluídos em alguma comparação medido da mesma forma?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
8. Os resultados foram medidos de forma confiável?	S	S	I	I	I	S	S	I	I	I	I	S	I	
9. Foi utilizada uma análise estatística apropriada?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
%Sim / Risco	62,5%/M	87,5%/B	75%/B	87,5%/B	62,5%/M	87,5%/B	87,5%/B	75%/B	62,5%/M	75%/B	75%/B	75%/B	50%/M	

\* S=Sim, N=Não, I=Indefinido, NA=Não se aplica

Quadro 3 (Continuação)

Questão	Resposta*													
	Qiao et al., 2015 <sup>124</sup>	Scarano et al., 2020 <sup>126</sup>	Schliephake et al., 2009 <sup>127</sup>	Schouten et al., 2010 <sup>128</sup>	Schwarz et al., 2010 <sup>129</sup>	Seleman, 2007 <sup>130</sup>	Svanborg et al., 2011 <sup>131</sup>	Thiem et al., 2019 <sup>132</sup>	Trisi et al., 2017 <sup>133</sup>	Uezono et al., 2013 <sup>134</sup>	Vignoletti et al., 2009 <sup>135</sup>	Yang et al., 2009 <sup>136</sup>	Zhang et al., 2013 <sup>137</sup>	
1. Está claro no estudo qual é a 'causa' e qual é o 'efeito' (ou seja, não há confusão sobre qual variável vem primeiro)?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
2. Os participantes incluídos em qualquer comparação foram semelhantes?	S	I	I	I	S	S	I	I	S	S	S	I	I	
3. Os participantes incluídos em qualquer comparação recebendo tratamento/cuidado semelhante, além da exposição ou intervenção de interesse?	S	N	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	
4. Havia grupo controle?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
5. Houveram várias medições do resultado antes e depois da intervenção/exposição?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
6. O acompanhamento foi completo e, se não, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram descritas e analisadas adequadamente?	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	I	
7. Os resultados dos participantes foram incluídos em alguma comparação medido da mesma forma?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
8. Os resultados foram medidos de forma confiável?	S	S	I	S	S	S	I	S	S	S	S	S	I	
9. Foi utilizada uma análise estatística apropriada?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
%Sim / Risco	100%/B	62,5%/M	75%/B	87,50%	100%/B	100%/B	75%/B	75%/B	100%/B	87,5%/B	87,5%/B	87,5%/B	62,5%/M	

\* S=Sim, N=Não, I=Indefinido, NA=Não se aplica

Risco de viés foi categorizado como: Alto (A) quando o estudo atingisse até 49% de pontuação "sim", Moderado (M) quando o estudo atingisse entre 50% e 69% de pontuação "sim", e baixo (B) quando o estudo atingisse mais que 70% da pontuação "sim".



## Apêndice C – Sistema GRADE

Quadro 4 - Sistema GRADE: qualidade da evidência e força de recomendação dos estudos incluídos\*

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações			
<b>Osseointegração</b>									
4	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	Todos os estudos relataram melhora da osseointegração ao associar nanopartículas à superfície dos implantes.	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
<b>Osseointegração</b>									
52	estudo observacional	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	não grave	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	71% dos estudos, representando 83% das amostras analisadas, relataram melhora da osseointegração ao associar nanopartículas à superfície dos implantes.	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

**Explanations**

- a. Um dos estudos pode ter tido seus resultados influenciados pela falta de cegamento durante a alocação dos grupos e por apresentar tratamentos diferentes entre os grupos, além da intervenção de interesse. Dois estudos não apresentaram informações acerca do cegamento do avaliador.
- b. Alguns estudos apresentaram tratamentos diferentes entre os grupos, além da intervenção de interesse, e faltaram informações a respeito do acompanhamento completo dos grupos e da forma como os resultados foram avaliados.
- c. A heterogeneidade das amostras, das intervenções, dos parâmetros e instrumentos de avaliação tornou difícil comparar uma quantidade significativa de estudos com os mesmos tratamentos de superfície.
- d. Os participantes avaliados nos estudos (animais) não representam a população de interesse (humanos) e a intervenção avaliada por alguns estudos difere da intervenção de interesse por associar tratamentos diferentes entre os grupos, além da intervenção de interesse.

Perfil de evidência do GRADE: O sistema GRADE avalia características que sub ou superestimam a qualidade dos grupos de estudos incluídos na pesquisa e gera a condição de evidência global, classificada como Alta (⊕⊕⊕⊕), Moderada (⊕⊕⊕○), Baixa (⊕⊕○ ○) ou Muito Baixa (⊕○○○).

## Anexos

### NORMAS DA REVISTA

The logo for the Journal of Oral Rehabilitation is displayed on a dark blue rectangular background. The text "JOURNAL OF" is in a smaller, gold-colored font, while "ORAL REHABILITATION" is in a larger, white, bold font.

## JOURNAL OF ORAL REHABILITATION

### 1. SUBMISSION

Authors should kindly note that submission implies that the content has not been published or submitted for publication elsewhere except as a brief abstract in the proceedings of a scientific meeting or symposium.

New submissions should be made via the Research Exchange submission portal <http://submission.wiley.com/journal/joor>. Should your manuscript proceed to the revision stage, you will be directed to make your revisions via the same submission portal. You may check the status of your submission at anytime by logging on to [submission.wiley.com](http://submission.wiley.com) and clicking the “My Submissions” button. For technical help with the submission system, please review our FAQs or contact [submissionhelp@wiley.com](mailto:submissionhelp@wiley.com).

#### **Data protection**

By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication, including, when necessary, sharing with the publisher (Wiley) and partners for production and publication. The publication and the publisher recognize the importance of protecting the personal information collected from users in the operation of these services, and have practices in place to ensure

that steps are taken to maintain the security, integrity, and privacy of the personal data collected and processed. You can learn more at <https://authorservices.wiley.com/statements/data-protection-policy.html>.

### **Preprint policy**

**Please find the Wiley preprint policy here.**

This journal accepts articles previously published on preprint servers.

*Journal of Oral Rehabilitation* will consider for review articles previously available as preprints. Authors may also post the submitted version of a manuscript to a preprint server at any time. Authors are requested to update any pre-publication versions with a link to the final published article.

For help with submissions, please contact: [jooredoffice@wiley.com](mailto:jooredoffice@wiley.com)

## **2. AIMS AND SCOPE**

*Journal of Oral Rehabilitation* is an international journal for those active in research, teaching and practice in oral rehabilitation and strives to reflect the best of evidence-based clinical dentistry. The content of the journal also reflects documentation of the possible side-effects of rehabilitation, and includes prognostic perspectives of the treatment modalities.

*Journal of Oral Rehabilitation* aims to be the most prestigious journal of dental research within all aspects of oral rehabilitation and applied oral physiology. It covers all diagnostic and clinical management aspects necessary to re-establish a subjective and objective harmonious oral function.

The focus for the journal is to present original research findings; to generate critical reviews and relevant case stories, and to stimulate commentaries and professional debates in Letters to the Editor.

We will invite relevant commercial interests to engage in the journal in order to make it the international forum for debate between dental clinical dental clinical sciences and industry, which share a common goal: to improve the quality of oral rehabilitation.

We would particularly like to encourage the reporting of randomised controlled trials.

**Keywords:** dental disease, dental health, dental materials, gerodontology, oral health, oral medicine, oral physiology, oral prostheses, oral rehabilitation, restorative dentistry, TMD.

### **3. MANUSCRIPT CATEGORIES AND REQUIREMENTS**

#### **i. Original Research**

Original articles that describe cases require parental/patient consent. For cohort studies, please upload a copy of your IRB approval.

*Word limit:* 5,000 words maximum, excluding abstract and references.

*Abstract:* 250 words maximum; must be structured, under the sub-headings: Background, Objective(s), Methods (include design, setting, subject and main outcome measures as appropriate), Results, Conclusion.

*References:* Maximum of 50 references.

*Figures/Tables:* Total of no more than 6 figures and tables.

#### **ii. Reviews**

Structured summary giving information on methods of selecting the publications cited.

*Word limit:* 5,000 words maximum, excluding references.

*References:* No limit

*Figures/Tables:* Total of no more than 6 figures and tables.

#### **iii. Case Reports**

Only exceptional reports that have important education or safety messages will be considered. Our current rejection rate is 90%. Conclude with 3 learning points for our readers. All case reports require parental/ patient consent for publication.

*Word limit:* 2,000 words maximum, excluding references.

*References:* Maximum of 5 references.

*Figures/Tables:* Total of no more than 1 figure or table.

We work together with Wiley's Open Access journal, *Clinical Case Reports*, to enable rapid publication of good quality case reports that we are unable to accept for publication in our journal. Authors of case reports rejected by our journal will be offered the option of having their case report, along with any related peer reviews, automatically transferred for consideration by the *Clinical Case Reports* editorial team. Authors will not need to reformat or rewrite their manuscript at this stage, and publication decisions will be made a short time after the transfer takes place. *Clinical Case Reports* will consider case reports from every clinical discipline and may include clinical images or clinical videos. *Clinical Case Reports* is an open access journal, and article publication fees apply. For more information please go to [www.clinicalcasesjournal.com](http://www.clinicalcasesjournal.com).

#### **iv. Correspondence**

Letters to the editor are encouraged, particularly if they comment, question or criticize original articles that have been published in the journal. Letters that describe cases require parental/ patient consent for publication.

*Word limit:* 1,500 words maximum, excluding references.

*References:* Maximum of 5 references.

*Figures/Tables:* Total of no more than 1 figure or table.

#### **4. PREPARING THE SUBMISSION**

All submissions to Journal of Oral Rehabilitation should conform to

the uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, drawn up by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) see <http://www.icmje.org/>.

### **Parts of the Manuscript**

The manuscript should be submitted in separate files: main text file; figures. The main manuscript file can be submitted in Microsoft Word (.doc or .docx) or LaTeX (.tex) format.

If submitting your manuscript file in LaTeX format via Research Exchange, select the file designation “Main Document – LaTeX .tex File” on upload. When submitting a Latex Main Document, you must also provide a PDF version of the manuscript for Peer Review. Please upload this file as “Main Document - LaTeX PDF.” All supporting files that are referred to in the Latex Main Document should be uploaded as a “LaTeX Supplementary File.”

### **Main Text File**

The text file should be presented in the following order:

- i. A short informative title that contains the major key words. The title should not contain abbreviations (see Wiley's [best practice SEO tips](#));
- ii. A short running title of less than 40 characters;
- iii. The full names of the authors with institutional affiliations where the work was conducted, with a footnote for the author's present address if different from where the work was conducted;
- iv. Acknowledgments;
- v. Abstract (structured);
- vi. Keywords;
- vii. Main text;
- viii. References;
- ix. Tables (each table complete with title and footnotes);
- x. Figure legends; must be added beneath each individual image

during upload AND as a complete list in the text;

xi. Appendices (if relevant).

Figures and supporting information should be supplied as separate files.

### ***Authorship***

Please refer to the journal's authorship policy the [Editorial Policies and Ethical Considerations](#) section for details on eligibility for author listing.

### ***Acknowledgments***

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

### ***Conflict of Interest Statement***

Authors will be asked to provide a conflict of interest statement during the submission process. For details on what to include in this section, see the section 'Conflict of Interest' in the [Editorial Policies and Ethical Considerations](#) section below. Submitting authors should ensure they liaise with all co-authors to confirm agreement with the final statement.

### ***Abstract***

Structured abstracts or summaries are required for some manuscript types. For details on manuscript types that require abstracts, please refer to the 'Manuscript Types and Criteria' section.

### ***Keywords***

Please provide six keywords. Keywords should be taken from those recommended by the US National Library of Medicine's

Medical Subject Headings (MeSH) browser list at [www.nlm.nih.gov/mesh](http://www.nlm.nih.gov/mesh).

### **Main Text**

The main body must contain sections on background, methods, results and conclusions, with the appropriate heading.

### **References**

All references should be numbered consecutively in order of appearance and should be as complete as possible. In text citations should cite references in consecutive order using Arabic superscript numerals. For more information about AMA reference style please consult the [AMA Manual of Style](#)

Sample references follow:

#### *Journal article*

1. King VM, Armstrong DM, Apps R, Trott JR. Numerical aspects of pontine, lateral reticular, and inferior olivary projections to two paravermal cortical zones of the cat cerebellum. *J Comp Neurol* 1998;390:537-551.

#### *Book*

2. Voet D, Voet JG. *Biochemistry*. New York: John Wiley & Sons; 1990. 1223 p.

#### *Internet document*

3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2003*. <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2003PWSecured.pdf> Accessed March 3, 2003

### **Tables**

Tables should be self-contained and complement, not duplicate, information contained in the text. They should be supplied as editable files, not pasted as images. Legends should be concise but comprehensive – the table, legend, and footnotes must be



understandable without reference to the text. All abbreviations must be defined in footnotes. Footnote symbols: †, ‡, §, ¶, should be used (in that order) and \*, \*\*, \*\*\* should be reserved for P-values. Statistical measures such as SD or SEM should be identified in the headings.

### ***Figure Legends***

Legends should be concise but comprehensive – the figure and its legend must be understandable without reference to the text. Include definitions of any symbols used and define/explain all abbreviations and units of measurement.

### ***Figures***

Although authors are encouraged to send the highest-quality figures possible, for peer-review purposes, a wide variety of formats, sizes, and resolutions are accepted. [Click here](#) for the basic figure requirements for figures submitted with manuscripts for initial peer review, as well as the more detailed post-acceptance figure requirements.

Figures must be uploaded additionally as individual graphic files. Please do not embed figures. PLEASE NOTE our submission system does not accept RAR files. Space in the print version is limited. Please consider if any of your figures (or tables) could appear online only. Additional figures and tables can be made available on the web version of the journal – please see the Supporting Information section below.

Figures should be numbered in the order that they are cited in the text, and presented in that order after the text of the paper

**Figures submitted in colour** may be reproduced in colour online free of charge. Please note, however, that it is preferable that line figures (e.g. graphs and charts) are supplied in black and white so that they are legible if printed by a reader in black and white. If an

author would prefer to have figures printed in colour in hard copies of the journal, a fee will be charged by the Publisher.

### **Data Citation**

**[Please review Wiley's data citation policy here.](#)**

### **Additional Files**

#### ***Appendices***

Appendices will be published after the references. For submission they should be supplied as separate files but referred to in the text.

#### ***Graphical Table of Contents***

The journal's table of contents will be presented in graphical form with a brief abstract. The table of contents entry must include the article title, the authors' names (with the corresponding author indicated by an asterisk), no more than 80 words or 3 sentences of text summarising the key findings presented in the paper and a figure that best represents the scope of the paper (see the section on abstract writing for more guidance). Table of contents entries should be submitted to Scholar One in one of the generic file formats and uploaded as 'Supplementary material for review' during the initial manuscript submission process. The image supplied should fit within the dimensions of 50mm x 60mm, and be fully legible at this size.

#### ***Supporting Information***

Supporting information is information that is not essential to the article, but provides greater depth and background. It is hosted online and appears without editing or typesetting. It may include tables, figures, videos, datasets, etc.

**[Click here](#)** for Wiley's FAQs on supporting information.

All material to be considered as supplementary data must be uploaded as such with the manuscript for peer review. It cannot be

altered or replaced after the paper has been accepted for publication. Please indicate clearly the material intended as Supplementary Data upon submission. Also ensure that the Supplementary Data is referred to in the main manuscript. Please label these supplementary figures/tables as S1, S2, S3, etc.

Note: if data, scripts, or other artefacts used to generate the analyses presented in the paper are available via a publicly available data repository, authors should include a reference to the location of the material within their paper.

### General Style Points

The following points provide general advice on formatting and style.

- **Abbreviations:** In general, terms should not be abbreviated unless they are used repeatedly and the abbreviation is helpful to the reader. Initially, use the word in full, followed by the abbreviation in parentheses. Thereafter use the abbreviation only.
- **Units of measurement:** Measurements should be given in SI or SI-derived units. Visit the [Bureau International des Poids et Mesures \(BIPM\) website](#) for more information about SI units.
- **Numbers:** numbers under 10 are spelt out, except for: measurements with a unit (8mmol/l); age (6 weeks old), or lists with other numbers (11 dogs, 9 cats, 4 gerbils).
- **Trade Names:** Chemical substances should be referred to by the generic name only. Trade names should not be used. Drugs should be referred to by their generic names. If proprietary drugs have been used in the study, refer to these by their generic name, mentioning the proprietary name and the name and location of the manufacturer in parentheses.

### Wiley Author Resources

**Manuscript Preparation Tips:** Wiley has a range of resources for authors preparing manuscripts for submission available [here](#). In

particular, authors may benefit from referring to Wiley's best practice tips on [Writing for Search Engine Optimization](#).

**Article Preparation Support:** [Wiley Editing Services](#) offers expert help with English Language Editing, as well as translation, manuscript formatting, figure illustration, figure formatting, and graphical abstract design – so you can submit your manuscript with confidence.

Also, check out our resources for [Preparing Your Article](#) for general guidance about writing and preparing your manuscript.

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

## 5. EDITORIAL POLICIES AND ETHICAL CONSIDERATIONS

### Peer Review and Acceptance

The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to journal readership. Manuscripts are single-blind or transparent peer reviewed, depending on the choice of the authors. Papers will only be sent to review if the Editor-in-Chief determines that the paper meets the appropriate quality and relevance requirements.

Appropriate papers are sent to at least two independent referees for evaluation. Authors are encouraged to suggest reviewers of international standing. Referees advise on the originality and scientific merit of the paper; the Editor in Chief and editorial board, decide on publication. The Editor-in-Chief's decision is final.

Wiley's policy on the confidentiality of the review process is [available here](#).

### **Transparent Peer Review**

This journal is participating in a pilot on Peer Review Transparency. By submitting to this journal, authors agree that the reviewer reports, their responses, and the editor's decision letter will be linked from the published article to where they appear on [Publons](#) in the case that the article is accepted. Authors have the opportunity to opt out during submission, and reviewers may remain anonymous unless they would like to sign their report.

### **Appeals**

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

### **Human Studies and Subjects**

For manuscripts reporting medical studies that involve human participants, a statement identifying the ethics committee that approved the study and confirmation that the study conforms to recognized standards is required, for example: [Declaration of Helsinki](#); [US Federal Policy for the Protection of Human Subjects](#); or [European Medicines Agency Guidelines for Good Clinical Practice](#). It should also state clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

Patient anonymity should be preserved. Photographs need to be cropped sufficiently to prevent human subjects being recognized (or an eye bar should be used). Images and information from individual participants will only be published where the authors have obtained the individual's free prior informed consent. Authors do not need to provide a copy of the consent form to the publisher; however, in signing the author license to publish, authors are required to confirm that consent has been obtained. Wiley has a [standard patient consent form](#) available for use.

Consent for publication is required for studies involving human subjects – ALL case reports, letters that describe cases and some

original articles. Cohort studies are exempt; instead evidence of IRB approval (name of IRB, date of approval and approval code/reference number) must be provided.

### **Animal Studies**

A statement indicating that the protocol and procedures employed were ethically reviewed and approved, as well as the name of the body giving approval, must be included in the Methods section of the manuscript. Authors are encouraged to adhere to animal research reporting standards, for example the [ARRIVE guidelines](#) for reporting study design and statistical analysis; experimental procedures; experimental animals and housing and husbandry. Authors should also state whether experiments were performed in accordance with relevant institutional and national guidelines for the care and use of laboratory animals:

- US authors should cite compliance with the [US National Research Council's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals](#), the [US Public Health Service's Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals](#), and [Guide for the Care and Use of Laboratory Animals](#).
- UK authors should conform to UK legislation under the [Animals \(Scientific Procedures\) Act 1986 Amendment Regulations \(SI 2012/3039\)](#).
- European authors outside the UK should conform to [Directive 2010/63/EU](#).

### **Clinical Trial Registration**

The journal requires that clinical trials are prospectively registered in a publicly accessible database and clinical trial registration numbers should be included in all papers that report their results. Authors are asked to include the name of the trial register and the clinical trial registration number at the end of the abstract. If the trial is not registered, or was registered retrospectively, the reasons for this should be explained.

## Research Reporting Guidelines

Accurate and complete reporting enables readers to fully appraise research, replicate it, and use it. Authors are expected to adhere to the following research reporting standards.

- **Randomised clinical trials** must conform to the [CONSORT](#) statement on the reporting of RCTs. A flow diagram of subjects, the trial protocol, and the registration details of the trial must be included in the paper along with and a numbered checklist provided as supplementary material.
- **Diagnostic studies** must conform to the [STARD](#) statement. A flow diagram of subjects, the trial protocol, and the registration details of the trial must be included in the paper along with and a checklist provided as supplementary material.
- **Qualitative research** - authors should refer to [the EQUATOR Network](#) resource centre guidance on good research reporting which has the full suite of reporting guidelines (both quantitative and qualitative).
- **Observational studies (Epidemiology)** please follow the [STROBE](#) Guidelines and submit the study protocol as supplementary material.
- **Systematic reviews / meta-analysis** of randomised trials and other evaluation studies must conform to [PRISMA](#) guidelines (these have superseded the QUOROM guidelines) and submit the study protocol as supplementary material.

## Species Names

Upon its first use in the title, abstract, and text, the common name of a species should be followed by the scientific name (genus, species, and authority) in parentheses. For well-known species, however, scientific names may be omitted from article titles. If no

common name exists in English, only the scientific name should be used.

### **Genetic Nomenclature**

Sequence variants should be described in the text and tables using both DNA and protein designations whenever appropriate. Sequence variant nomenclature must follow the current HGVS guidelines; see [varnomen.hgvs.org](http://varnomen.hgvs.org), where examples of acceptable nomenclature are provided.

### **Sequence Data**

**Nucleotide sequence data** can be submitted in electronic form to any of the three major collaborative databases: DDBJ, EMBL, or GenBank. It is only necessary to submit to one database as data are exchanged between DDBJ, EMBL, and GenBank on a daily basis. The suggested wording for referring to accession-number information is: 'These sequence data have been submitted to the DDBJ/EMBL/GenBank databases under accession number U12345'. Addresses are as follows:

- DNA Data Bank of Japan (DDBJ): [www.ddbj.nig.ac.jp](http://www.ddbj.nig.ac.jp)
- EMBL Nucleotide Archive: [ebi.ac.uk/ena](http://ebi.ac.uk/ena)
- GenBank: [www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank)

**Proteins sequence data** should be submitted to either of the following repositories:

- Protein Information Resource (PIR): [pir.georgetown.edu](http://pir.georgetown.edu)
- SWISS-PROT: [expasy.ch/sprot/sprot-top](http://expasy.ch/sprot/sprot-top)

### **Conflict of Interest**

The journal requires that all authors disclose any potential sources of conflict of interest. Any interest or relationship, financial or otherwise that might be perceived as influencing an author's objectivity is considered a potential source of conflict of interest.



These must be disclosed when directly relevant or directly related to the work that the authors describe in their manuscript. Potential sources of conflict of interest include, but are not limited to: patent or stock ownership, membership of a company board of directors, membership of an advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company. The existence of a conflict of interest does not preclude publication. If the authors have no conflict of interest to declare, they must also state this at submission. It is the responsibility of the corresponding author to review this policy with all authors and collectively to disclose with the submission ALL pertinent commercial and other relationships.

If authors are unsure whether a past or present affiliation or relationship should be disclosed in the manuscript, please contact the editorial office at [jooredoffice@wiley.com](mailto:jooredoffice@wiley.com).

The above policies are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals produced by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>). It is the responsibility of the corresponding author to have all authors of a manuscript fill out a conflict of interest disclosure form, and to upload all forms together with the manuscript on submission. The disclosure statement should be included under Acknowledgements. Please find the form below:

**[Conflict of Interest Disclosure Form](#)**

### **Funding**

Authors should list all funding sources in the Acknowledgments section. Authors are responsible for the accuracy of their funder designation. If in doubt, please check the Open Funder Registry for the correct nomenclature: <https://www.crossref.org/services/funder-registry/>

## Authorship

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

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

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

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

## Data Sharing and Data Accessibility

*Journal of Oral Rehabilitation* expects that data supporting the results in the paper will be archived in an appropriate public repository. Authors are required to provide a data availability statement to describe the availability or the absence of shared data. When data have been shared, authors are required to include in

their data availability statement a link to the repository they have used, and to cite the data they have shared. Whenever possible the scripts and other artefacts used to generate the analyses presented in the paper should also be publicly archived. If sharing data compromises ethical standards or legal requirements then authors are not expected to share it.

See the [Standard Templates for Author Use](#) to select an appropriate data availability statement for your dataset.

### **Reproduction of Copyright Material**

If excerpts from copyrighted works owned by third parties are included, credit must be shown in the contribution. It is the author's responsibility to also obtain written permission for reproduction from the copyright owners. For more information visit [Wiley's Copyright Terms & Conditions FAQ](#)

### **ORCID**

As part of the journal's commitment to supporting authors at every step of the publishing process, the journal requires the submitting author (only) to provide an ORCID iD when submitting a manuscript. This takes around 2 minutes to complete. [Find more information here.](#)

### **Publication Ethics**

This journal is a member of the [Committee on Publication Ethics \(COPE\)](#). Note this journal uses iThenticate's CrossCheck software to detect instances of overlapping and similar text in submitted manuscripts. Read Wiley's Top 10 Publishing Ethics Tips for Authors [here](#). Wiley's Publication Ethics Guidelines can be found [here](#).

## **6. AUTHOR LICENSING**

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

Authors may choose to publish under the terms of the journal's standard copyright agreement, or [Open Access](#) under the terms of a Creative Commons License.

General information regarding licensing and copyright is available [here](#). To review the Creative Commons License options offered under Open Access, please [click here](#). (Note that certain funders mandate that a particular type of CC license has to be used; to check this please click [here](#).)

***Self-Archiving definitions and policies.*** Note that the journal's standard copyright agreement allows for self-archiving of different versions of the article under specific conditions. Please [click here](#) for more detailed information about self-archiving definitions and policies.

***Open Access fees:*** If you choose to publish using Open Access you will be charged a fee. A list of Article Publication Charges for Wiley journals is available [here](#).

***Funder Open Access:*** Please click [here](#) for more information on Wiley's compliance with specific Funder Open Access Policies.

## 7. PUBLICATION PROCESS AFTER ACCEPTANCE

### **Accepted article received in production**

When an accepted article is received by Wiley's production team, the corresponding author will receive an email asking them to login

or register with [Wiley Author Services](#). The author will be asked to sign a publication license at this point.

### **Accepted Articles**

The journal offers Wiley's Accepted Articles service for all manuscripts. This service ensures that accepted 'in press' manuscripts are published online very soon after acceptance, prior to copy-editing or typesetting. Accepted Articles are published online a few days after final acceptance, appear in PDF format only, are given a Digital Object Identifier (DOI), which allows them to be cited and tracked, and are indexed by PubMed. After publication of the final version article (the article of record), the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

Accepted Articles will be indexed by PubMed; submitting authors should therefore carefully check the names and affiliations of all authors provided in the cover page of the manuscript so it is accurate for indexing. Subsequently, the final copyedited and proofed articles will appear in an issue on Wiley Online Library; the link to the article in PubMed will update automatically.

### **Proofs**

Authors will receive an e-mail notification with a link and instructions for accessing HTML page proofs online. Page proofs should be carefully proofread for any copyediting or typesetting errors. Online guidelines are provided within the system. No special software is required, most common browsers are supported. Authors should also make sure that any renumbered tables, figures, or references match text citations and that figure legends correspond with text citations and actual figures. Proofs must be returned within 48 hours of receipt of the email. Return of proofs via e-mail is possible in the event that the online system cannot be used or accessed.

## Publication Charges

**Colour figures** may be published online free of charge; however, the journal charges for publishing figures in colour in print. If the author supplies colour figures at Early View publication, they will be invited to complete a colour charge agreement in RightsLink for Author Services. The author will have the option of paying immediately with a credit or debit card, or they can request an invoice. If the author chooses not to purchase color printing, the figures will be converted to black and white for the print issue of the journal.

## Early View

The journal offers rapid speed to publication via Wiley's Early View service. [Early View](#) (Online Version of Record) articles are published on Wiley Online Library before inclusion in an issue. Note there may be a delay after corrections are received before the article appears online, as Editors also need to review proofs. Once the article is published on Early View, no further changes to the article are possible. The Early View article is fully citable and carries an online publication date and DOI for citations.

## 8. POST PUBLICATION

### Access and sharing

When the article is published online:

- The author receives an email alert (if requested).
- The link to the published article can be shared through social media.
- The author will have free access to the paper (after accepting the Terms & Conditions of use, they can view the article).
- The corresponding author and co-authors can nominate up to ten colleagues to receive a publication alert and free online access to the article.

### **Promoting the Article**

To find out how to best promote an article, [click here](#).

### **Article Promotion Support**

[Wiley Editing Services](#) offers professional video, design, and writing services to create shareable video abstracts, infographics, conference posters, lay summaries, and research news stories for your research – so you can help your research get the attention it deserves.

### **Measuring the Impact of an Article**

Wiley also helps authors measure the impact of their research through specialist partnerships with [Kudos](#) and [Altmetric](#).

### **Wiley's Author Name Change Policy**

In cases where authors wish to change their name following publication, Wiley will update and republish the paper and redeliver the updated metadata to indexing services. Our editorial and production teams will use discretion in recognizing that name changes may be of a sensitive and private nature for various reasons including (but not limited to) alignment with gender identity, or as a result of marriage, divorce, or religious conversion. Accordingly, to protect the author's privacy, we will not publish a correction notice to the paper, and we will not notify co-authors of the change. Authors should contact the journal's Editorial Office with their name change request.

## **9. EDITORIAL OFFICE CONTACT DETAILS**

[jooredoffice@wiley.com](mailto:jooredoffice@wiley.com)

*Author Guidelines updated 08 February 2021*