

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
dissertação será disponibilizado
somente a partir de 6/03/2028



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba - Faculdade de Odontologia

MATHEUS HENRIQUE FACCIOLI RAGGHIANI

**POTENCIAL OSTEOIMUNOMODULADOR DA RESOLVINA
E1 (RvE1) ASSOCIADA À MEMBRANA DE
POLIDIOXANONA (PDO) NO REPARO DE DEFEITOS
ÓSSEOS CRÍTICOS EM CALVÁRIAS DE RATOS**

**Araçatuba - SP
2026**

A decorative graphic in the bottom right corner of the page. It consists of several overlapping, semi-transparent light blue shapes with a white dot pattern, arranged in a way that suggests a stylized globe or a cluster of geometric forms.

MATHEUS HENRIQUE FACCIOLI RAGGHIANI

**POTENCIAL OSTEOIMUNOMODULADOR DA RESOLVINA
E1 (RvE1) ASSOCIADA À MEMBRANA DE
POLIDIOXANONA (PDO) NO REPARO DE DEFEITOS
ÓSSEOS CRÍTICOS EM CALVÁRIAS DE RATOS**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia de Araçatuba, para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial

Orientador(a): Prof. Dr. Leonardo Perez Faverani

**Araçatuba - SP
2026**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

R142p Ragghianti, Matheus Henrique Faccioli.
Potencial osteoimunomodulador da Resolvina E1 (RvE1) associada à membrana de Polidioxanona (PDO) no reparo de defeitos ósseos críticos em calvárias de ratos / Matheus Henrique Faccioli Ragghianti. – Araçatuba, 2026
55 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba
Orientador: Prof. Leonardo Perez Faverani

1. Mediadores Lipídicos Pró-Resolução Especializados; 2. Regeneração Tecidual Guiada 3. Polidioxanona

Black D7 CDD
617.6

**Dedico este trabalho à minha
família, base fundamental
para este processo.**

AGRADECIMENTOS

A Deus, por permitir que meus objetivos fossem alcançados e por ter me concedido saúde, força e determinação em toda esta trajetória.

À minha mãe, Sandra Helena Faccioli, minha origem e meu maior exemplo de perseverança. Foi em sua coragem silenciosa e em sua dedicação diária que aprendi o valor do esforço e da dignidade. Cada conquista minha carrega marcas do seu trabalho, das suas renúncias e da sua confiança inabalável em mim. Nada do que construo é apenas meu, é fruto da sua história e do seu amor. Receba, junto a esta realização, minha gratidão mais sincera e todo o meu amor.

Ao meu tio, Sérgio Íris Faccioli, por ter sido presença firme e apoio seguro ao longo dessa jornada. Sua postura, sua retidão e sua disposição em estar ao meu lado nos momentos decisivos marcaram profundamente minha formação. Mais do que incentivo, você me ofereceu exemplo. Tenho orgulho da sua trajetória e sou imensamente grato por tudo o que fez e faz por mim.

À Renata de Moura Oliveira, por sua sensibilidade, pelo cuidado e pela parceria construída ao longo do tempo. Sua presença trouxe equilíbrio, acolhimento e apoio em etapas importantes da minha vida. Reconheço e agradeço sua dedicação, especialmente pelo zelo com minha mãe e pelo respeito com que sempre conduziu nossa convivência. Minha gratidão e meu carinho sempre.

Ao meu namorado, Lucas Ferreira Gomes, que, mesmo entre meus plantões, pesquisas e cansaços, sempre me ofertava refúgio nas nossas noites de vinil, aquelas em que a gente deixava o tempo passar sem pressa e sonhava simples: “uma casinha branca de varanda, um quintal e uma janela pra ver o sol nascer”. Talvez o mundo achasse pequeno, mas para nós era tudo. Esses momentos me ensinaram também não apenas a sonhar futuros, mas a viver o agora e a agradecer.

À minha grande amiga, Renata de Oliveira Alves, que esteve comigo desde o primeiro dia dessa jornada, quando tudo ainda era incerteza e expectativa, e que permanece ao meu lado até hoje. Entre andanças pela cidade, treinos, pesquisas e escritas acadêmicas, dividimos muito mais do que rotina, dividimos planos, projetos e sonhos. Você viu minhas dúvidas de perto, segurou minha mão nos dias difíceis, me abriu portas e me auxiliou com a coragem que precisei para continuar. Agradeço

por estar ao meu lado e por comemorar cada conquista minha como se fosse sua. Recentemente ouvi um professor dizer que, ao longo da vida, devemos ter três tipos de amigos: alguém com quem conversar, alguém em quem confiar e alguém com quem se divertir. Eu me considero uma pessoa de muita sorte, porque encontrei os três em você, Renas.

Ao meu cãozinho, Bento, que jamais poderá ler estas palavras, mas a quem talvez eu nunca consiga agradecer à altura, por sua presença constante e afetuosa em todos os meus dias. Desde os primeiros instantes da manhã, sempre marcados por seus pulinhos e pelo alegre balançar do rabinho, até as noites em que nos deitamos lado a lado para assistir à televisão e adormecemos juntos, sua companhia enche meus dias de leveza, ternura e alegria.

Aos colegas do Faverani's Team, em especial Stefany, Francieli, Fabio, Juliana e Breno, com quem compartilhei momentos fundamentais da pesquisa e de quem tanto aprendi. A convivência de vocês e o espírito de colaboração transformaram os desafios da pesquisa em oportunidades de crescimento e aprendizado.

Ao Luigi Pedrini Guisso, doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Faculdade de Odontologia de Araçatuba (FOA/UNESP), agradeço o auxílio prestado nos cálculos referentes à diluição do bioativo. Sua contribuição foi de grande importância para o adequado prosseguimento das etapas experimentais.

Laboratório Multiusuário da FOA-UNESP e à FINEP (FINEP/CT-INFRA - Convênio FINEP: 01.12.0530.00 – PROINFRA 01/2011), que foi essencial para a realização das análises de microtomografia computadorizada, oferecendo infraestrutura e suporte técnico de excelência.

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba – FOA/UNESP, instituição de referência, com ampla estrutura, corpo docente altamente qualificado e profissionais técnicos dedicados, cujo trabalho possibilitou a realização deste estudo.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Agradeço aos membros da banca examinadora por aceitarem compor esta banca e por dedicarem seu tempo e conhecimento à avaliação deste trabalho. Suas contribuições são fundamentais para o seu aprimoramento e tornam este momento ainda mais significativo.

Ao Professor Leonardo Perez Faverani, meu orientador, agradeço sinceramente pela confiança, pela paciência e pela dedicação ao longo de toda essa caminhada. Foi o senhor quem me abriu as portas da pesquisa, me orientando desde a iniciação científica na graduação. Sua orientação foi fundamental não apenas para a realização deste trabalho, mas para a minha formação como pesquisador e como profissional. Sempre admirei sua seriedade, seu compromisso com a pesquisa e a forma respeitosa e atenta com que conduz seus orientandos. Levo comigo seus ensinamentos e o exemplo de alguém que acredita verdadeiramente na educação. Muito obrigado por todo o apoio e pela oportunidade de aprender sob sua orientação.

À professora Ana Paula Farnezi Bassi, por aceitar compor minha banca e por estar presente ao longo dessa trajetória. Sempre disposta a orientar, auxiliar e compartilhar seu conhecimento, seja na clínica, na pesquisa ou nos momentos em que nós, alunos, precisamos de direcionamento. Sua disponibilidade, generosidade e firmeza nos ensinamentos ultrapassam o campo acadêmico, alcançando também conselhos e aprendizados pessoais que levarei para a vida. Sou profundamente grato pelo exemplo de profissionalismo e humanidade.

Ao professor Gabriel Pereira Nunes, pelo aceite em compor minha banca e por ser uma referência acadêmica e pessoal que admiro profundamente. Sua visão científica e seu compromisso com a pesquisa me inspiram, e ter sua presença neste momento tão importante da minha formação torna essa etapa ainda mais significativa. Sou especialmente grato a você e mais uma vez à Renas pelas oportunidades concedidas ao longo dessa trajetória, que contribuíram de forma decisiva para meu amadurecimento acadêmico e científico, ampliando meus horizontes e possibilitando conquistas e minha manutenção no mestrado. Agradeço pela confiança, pelo incentivo e pelo exemplo de excelência, ética e dedicação à ciência.

**“O real não está na saída
nem na chegada: ele se
dispõe para gente é no meio
da travessia”**

Guimarães Rosa, 1956

RESUMO

RAGGHIANI, M. H. F. **Potencial osteoimunomodulador da Resolvina E1 (RvE1) associada à Membrana de Polidioxanona (PDO) no reparo de defeitos ósseos críticos em calvárias de ratos.** 2026. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

A engenharia tecidual tem se dedicado ao desenvolvimento de biomateriais para o tratamento de defeitos ósseos críticos. A Resolvina E1 (RvE1), mediador lipídico endógeno derivado do ácido eicosapentaenoico (EPA), tem sido investigada como potencial recurso terapêutico, considerando que o reparo e a remodelação óssea dependem da interação entre os sistemas esquelético e imune. O estudo objetivou avaliar, *in vivo*, o potencial osteoimunomodulador da RvE1 associada à membrana de polidioxanona (PDO) em defeitos ósseos críticos confeccionados na calvária de ratos Wistar. Para tanto, foram utilizados 24 ratos adultos (6 meses), distribuídos aleatoriamente em quatro grupos experimentais. Realizou-se osteotomia circular de 5 mm de diâmetro bilateralmente em calvária, caracterizando defeitos ósseos críticos. Os defeitos foram tratados conforme o grupo experimental: COA (coágulo sanguíneo), PDO (membrana de polidioxanona), C+R (aplicação local no defeito associada à administração intraperitoneal de RvE1) e PDO+R (membrana de PDO embebida em RvE1 associada às aplicações intraperitoneais), com n=6 defeitos por grupo em cada período experimental. Aos 28 dias, a análise microtomográfica (micro-CT) evidenciou aumento significativo do volume ósseo neoformado e melhora dos parâmetros microestruturais no grupo PDO+R ($p<0,05$). As análises histológicas e histométricas corroboraram esses achados, demonstrando maior área óssea neoformada e menor defeito linear residual no grupo PDO+R ($p<0,05$). Aos 7 dias, esse grupo apresentou maior recrutamento inicial de células inflamatórias e vasos sanguíneos ($p<0,05$), seguido de redução desses parâmetros aos 28 dias, compatível com a progressão fisiológica do reparo inflamatório. Em conjunto, os achados indicam que a associação da RvE1 à membrana de PDO modulou o reparo ósseo, favorecendo qualidade e quantidade da neoformação óssea e evidenciando seu potencial para futuras investigações no campo da regeneração tecidual.

Palavras-chave: Mediadores Lipídicos Pró-Resolução Especializados; Regeneração Tecidual Guiada; Polidioxanona

ABSTRACT

RAGGHIANI, M. H. F. **Osteoimmunomodulatory Potential of Resolvin E1 (RvE1) Associated with a Polydioxanone (PDO) membrane in the repair of critical-size bone defects in rat calvaria.** 2026. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

Tissue engineering has focused on developing biomaterials for the treatment of critical-sized bone defects. Resolvin E1 (RvE1), an endogenous lipid mediator derived from eicosapentaenoic acid (EPA), has emerged as a potential therapeutic agent, given that bone repair and remodeling depend on the interaction between the skeletal and immune systems. This study aimed to evaluate, *in vivo*, the osteoimmunomodulatory potential of RvE1 associated with a polydioxanone (PDO) membrane in critical-sized bone defects created in the calvaria of Wistar rats. Twenty-four adult rats (6 months old) were randomly allocated into four experimental groups. A 5-mm diameter circular osteotomy was performed bilaterally in the calvaria. Defects were treated according to the experimental group: COA (blood clot), PDO (polydioxanone membrane), C+R (local application at the defect associated with intraperitoneal administration of RvE1), and PDO+R (PDO membrane soaked in RvE1 with intraperitoneal administrations), with $n = 6$ defects per group at each experimental period. After 28 days, microtomographic analysis (micro-CT) revealed a significant increase in newly formed bone volume and improved microstructural parameters in the PDO+R group ($p < 0.05$). Histological and histometric analyses corroborated these findings, demonstrating a greater area of newly formed bone and a smaller residual linear defect in the PDO+R group ($p < 0.05$). At 7 days, this group showed greater initial recruitment of inflammatory cells and blood vessels ($p < 0.05$), followed by a reduction in these parameters at 28 days, consistent with the physiological progression of the inflammatory repair process. Collectively, these findings indicate that the association of RvE1 with the PDO membrane modulated bone repair, improving both the quality and quantity of new bone formation and highlighting its potential for future investigations in tissue regeneration.

Keywords: Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators; Guided Tissue Regeneration; Polydioxanone

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Esquema representativo do desenho experimental do estudo 23
- Figura 2 – Esquema representativo da diluição do RvE1 em Tampão Fosfato-Salina 25
- Figura 3 – (A) Exposição da calvária após descolamento total do retalho confecção de dois defeitos ósseos críticos bilaterais de 5 mm de diâmetro. (B) Aspecto macroscópico dos defeitos após preenchimento com coágulo sanguíneo e recobrimento ou não com membrana de polidioxanona (PDO). 26
- Figura 4 - Representação gráfica dos parâmetros microestruturais obtidos por micro-CT: BV/TV (volume ósseo), Tb.Th (espessura trabecular), Tb.N (número de trabéculas) e Tb.Sp (separação trabecular). Letras distintas (a, b, c) indicam diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais ($p < 0,05$). 32
- Figura 5 - Reconstruções tridimensionais por microtomografia computadorizada (Micro-CT) dos defeitos ósseos críticos em calvária ao final do período experimental: (A) COA, (B) PDO, (C) C+R e (D) PDO+R. As imagens evidenciam a área residual do defeito e o grau de preenchimento ósseo entre os grupos experimentais. 33
- Figura 6 - Fotomicrografias representativas do defeito ósseo crítico em calvária aos 7 dias (HE, 10×). (A) região do coto ósseo direito, (B) centro do defeito e (C) coto ósseo esquerdo nos grupos COA, PDO, C+R e PDO+R. Observa-se a presença dos cotos ósseos (CO) delimitando o defeito preenchido predominantemente por tecido conjuntivo (TC). As setas indicam áreas iniciais de tecido ósseo neoformado adjacentes aos cotos ósseos. 35
- Figura 7 - Fotomicrografias representativas do defeito ósseo crítico em calvária aos 28 dias (HE, 10×) nos grupos COA, PDO, C+R e PDO+R. (A) região do coto ósseo direito, (B) centro do defeito e (C) coto ósseo esquerdo. Observa-se a presença dos cotos ósseos (CO) e de tecido conjuntivo (TC). As setas indicam áreas de tecido ósseo neoformado. 37
- Figura 8 - Figura contendo representação gráfica da Área óssea neoformada (μm^2) no defeito ósseo crítico aos 7 e 28 dias nos grupos COA, PDO, C+R e PDO+R. Letras minúsculas diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas

entre os grupos no mesmo período, e letras maiúsculas diferentes indicam diferenças entre os períodos dentro do mesmo grupo ($p < 0,05$). 38

Figura 9 - (A) Quantificação de células inflamatórias mononucleares e (B) contagem de vasos sanguíneos no defeito ósseo crítico aos 7 e 28 dias nos grupos COA, PDO, C+R e PDO+R. (C) Fotomicrografias representativas do perfil inflamatório na região do defeito (HE, 100×). Setas indicam células inflamatórias mononucleares e asteriscos indicam vasos sanguíneos. Letras minúsculas diferentes indicam diferenças entre grupos no mesmo período, e letras maiúsculas indicam diferenças entre períodos no mesmo grupo ($p < 0,05$). 40

Figura 10 - (A) Representação gráfica do defeito linear residual (μm) no defeito ósseo crítico aos 7 e 28 dias nos grupos COA, PDO, C+R e PDO+R. (B) Fotomicrografias representativas do defeito (HE, 10×), evidenciando a mensuração da distância entre os cotos ósseos. Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$). 43

Figura 11 - Fotomicrografias representativas dos tecidos cerebral, hepático e renal dos animais dos grupos experimentais, avaliados aos 7 e 28 dias após a intervenção. As imagens evidenciam a preservação da arquitetura tecidual, sem alterações morfológicas relevantes entre os períodos analisados. Coloração hematoxilina e eosina (H&E). 45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AON	Área Óssea Neoformada
ARRIVE	Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments
BMP	Proteína Morfogenética Óssea
BLT1	Leukotriene B4 Receptor 1
BV.TV	Bone Volume/ Tissue Volume (Volume Ósseo)
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
COA	Coágulo Sanguíneo (grupo Controle)
COX	Ciclooxigenase
CTAn	CTAnalyser (Software Bruker MicroCT)
CTMs	Células-Tronco Mesenquimais
CYP450	Citocromo P450
DHA	Ácido Docosa-hexaenoico
DPA	Ácido Docosapentaenoico
DTC	Defeito de Tamanho Crítico
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
EPA	Ácido Eicosapentaenoico
HE	Hematoxilina e Eosina
IBSP	Integrin Binding Sialoprotein
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
LOX	Lipoxigenase
LTB4	Leucotrieno B4
Micro-CT	Microtomografia Computadorizada
MUBIO	Laboratório Multiusuário de Bioimagem (UNESP)
NK	Natural Killer
PDO	Polidioxanona
PDO+R	Polidioxanona associada à Resolvína

PBS	Phosphate Buffered Saline (Tampão Fosfato-Salino)
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor (Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas)
PRP	Plasma Rico em Plaquetas
ROG	Regeneração Óssea Guiada
RvE1	Resolvina E1
RvD1	Resolvina D1
SPMs	Specialized Pro-Resolving Mediators (Mediadores Pró-Resolutivos Especializados)
Tb.N	Trabecular Number (Número de Trabéculas)
Tb.Sp	Trabecular Separation (Separação Trabecular)
Tb.Th	Trabecular Thickness (Espessura Trabecular)
TGF- β 1, β 2, β 3	Fator de Crescimento transformador Beta 1, 2 e 3
UNESP	Universidade Estadual Paulista

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 PROPOSIÇÃO	21
3 MATERIAL E MÉTODO	22
3.1 Desenho Experimental: Animais	22
3.2 Fornecimento e Preparo dos Materiais	23
3.3 Confeção do Defeito Crítico	25
4 MÉTODOS DE ANÁLISES	27
4.1 Análise de Tecidos Calcificados	27
4.2 Análises e Processamento de Tecidos Descalcificados	28
4.2.1 Análise histológica	28
4.2.2 Área de osso neoformado	28
4.2.3 Contagem de células inflamatórias	289
4.2.4 Defeito linear residual	29
4.3 Biópsia de Órgãos de Metabolização	29
4.4 Calibração do Examinador	30
4.5 Análise Estatística	30
5 RESULTADOS	31
5.1 Microtomografia Computadorizada (Micro-CT)	31
5.2 Tecidos Descalcificados	33
5.2.1 Área Óssea Neoformada (AON)	33
5.2.2 Perfil Inflamatório (Contagem de células inflamatórias e vasos)	38
5.3 Defeito Linear Residual	41
5.4 Biópsia de Órgãos de Metabolização	44
6 DISCUSSÃO	46
7 CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS	51
ANEXOS	55

1 INTRODUÇÃO

O sistema esquelético desempenha funções essenciais no suporte corporal, proteção de órgãos vitais, hematopoiese e locomoção [1,2]. Alterações osteopatológicas podem comprometer significativamente o bem-estar do indivíduo devido à natureza multifuncional e dinâmica do tecido ósseo [2]. As injúrias ósseas apresentam etiologia heterogênea, frequentemente associada a traumas, doenças sistêmicas, malformações congênitas, ressecções decorrentes de infecções ou neoplasias e extrações dentárias [2,3].

Embora o tecido ósseo possua notável capacidade de reparação por meio de processos biológicos e biomecânicos complexos [4], defeitos ósseos críticos impedem a regeneração espontânea e frequentemente demandam intervenção cirúrgica com implantação de substitutos ósseos [2,4]. Apesar da ausência de consenso absoluto quanto à definição dimensional desses defeitos, lesões superiores a 1–2 cm ou com perda superior a 50% da circunferência óssea são frequentemente consideradas críticas [5]. Essas lesões apresentam elevado impacto clínico e econômico, com altas taxas de complicações e resultados funcionais limitados [2,3].

O tratamento desses defeitos busca restabelecer a estrutura óssea por meio de materiais capazes de favorecer osteogênese, osteoindução e osteocondução [2,3,6]. Nesse contexto, o enxerto autógeno é considerado o padrão-ouro devido ao seu elevado potencial reparador [2,3,7]. Contudo, essa abordagem apresenta limitações importantes, como a necessidade de um segundo sítio cirúrgico, disponibilidade óssea limitada e morbidade associada ao sítio doador [3,7,8].

Como alternativas, destacam-se enxertos xenogênicos, alogênicos e biomateriais aloplásticos [5]. Entretanto, enxertos xenogênicos podem apresentar integração incompleta e risco de rejeição ou transmissão de doenças, enquanto enxertos alogênicos apresentam osteoindução limitada e potencial de reações imunológicas [2,4]. Em contrapartida, biomateriais aloplásticos sintéticos, como cerâmicas, polímeros e metais, apresentam vantagens relacionadas à disponibilidade, facilidade de manipulação e ausência de risco de transmissão de doenças [2,4].

Apesar disso, evidências indicam que substitutos ósseos aloplásticos isolados

podem resultar em reparação óssea limitada [9], tornando necessário o uso de adjuvantes biológicos capazes de potencializar a regeneração óssea, como fatores de crescimento, células-tronco e mediadores pró-resolutivos especializados [9,10]. Estudos prévios relatam resultados promissores com plasma rico em plaquetas (PRP), células-tronco mesenquimais (CTMs), proteínas morfogenéticas ósseas (BMP), mediadores pró-resolutivos especializados (SPMs) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) [10]. No entanto, ainda persistem questionamentos quanto à eficácia clínica, dosagem terapêutica ideal e potenciais efeitos adversos desses agentes [9].

A remodelação óssea depende da complexa interatividade entre o sistema esquelético e o sistema imune, uma interação recentemente denominada de "Osteoimunologia" [9]. Notoriamente, o processo de reparo ósseo é composto por três fases: A fase inflamatória, a fase de reparo e a fase de remodelação [5]. A cura é altamente dependente da fase inflamatória, na qual o sítio da injúria é invadido por plaquetas, neutrófilos e macrófagos que removem detritos e tecido necrótico, além de secretar substâncias como fatores de crescimento e citocinas que atraem células mesenquimais [5,9]. Contudo, a reação inflamatória aguda deve cessar com a eliminação do estímulo causal, células necróticas/apoptóticas e o início da reparação tecidual [11], sua não resolução acarreta na liberação excessiva de substâncias nocivas e subprodutos que levam ao desenvolvimento de inflamação crônica, impedindo a reparação de feridas [10,11]. Destaca-se que, atualmente, não existem medicamentos disponíveis que possam promover diretamente a cicatrização óssea ou a integração de enxertos ósseos ao estimular a deposição de osso e controlar a inflamação [9].

As resolvinas são derivadas dos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, incluindo o ácido docosa-hexaenoico (DHA), o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosapentaenoico (DPA). Elas são produzidas através do metabolismo mediado por lipoxigenases (LOXs), citocromo P450s (CYP450s) e ciclooxigenases (COXs) [11-13]. Existem dois tipos estruturais de resolvinas: a série E e série D. Muito embora, os efeitos de (Resolvina E1) RvE1 e (Resolvina D1) RvD1 resultem na diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α), suas vias bioquímicas associadas são diferentes e envolvem receptores transmembrana distintos [11]. A série D é responsável por regular a inflamação nos

tecidos cerebrais, enquanto a série E impede a migração transendotelial de neutrófilos. Ambas as séries auxiliam na digestão de neutrófilos e promovem a apoptose de macrófagos [10,14].

A Resolvina E1 desempenha um papel crucial na resolução da inflamação [10,11]. O mecanismo de ação deste modulador inflamatório envolve a ligação específica a receptores como o ChemR23, expresso em monócitos, macrófagos e células Natural Killer (NK), atraídas para sítios inflamatórios pela quemerina, um peptídeo quimiotático [11]. RvE1 compete com a quemerina pelo ChemR23, reduzindo a quimiotaxia de neutrófilos e monócitos em direção à quemerina em macrófagos inflamatórios. RvE1 liga-se ao ChemR23, repolarizando esses macrófagos para um fenótipo pró-resolutivo que aumenta a fagocitose de neutrófilos apoptóticos [10,11]. O receptor BLT1, presente em leucócitos humanos, pode se ligar tanto ao Leucotrieno B4 (LTB4) quanto ao RvE1. O LTB4, produzido por neutrófilos e macrófagos ativados, induz migração, adesão e liberação de enzimas lisossomais. Por outro lado, o RvE1 atua como um agonista/antagonista parcial do BLT1, reduzindo os sinais pró-inflamatórios mediados pelo LTB4-BLT1 e promovendo a resolução da inflamação [11].

O papel protetor das resolvinas em processos inflamatórios crônicos que envolvem a perda óssea é bem estabelecido [10,11,12]. Pesquisas têm se concentrado na investigação de sua influência na regeneração tecidual óssea [9,10,13,14]. Um destes estudos demonstrou *in vivo* que a utilização da variante RvD1 embebida em *scaffolds* de quitosana pode melhorar o reparo ósseo, por um aumento na formação óssea, na espessura trabecular e no colágeno tipo I [9]. Outro trabalho avaliou *in vitro* e *in vivo* a variante, inferindo que a neoformação óssea em defeitos em calvárias de ratos poderia ser acelerada com o uso de RvD1, aumentando a angiogênese e liberação de fatores de crescimento [13]. A RvE1 demonstrou *in vitro* potencial na regeneração óssea ao estimular a migração celular para a borda do *scaffold* e a formação de novo tecido além da borda do defeito, mostrando efeito direto na atividade dos osteoblastos [15]. Uma recente investigação *in vivo* evidenciou que o uso de RvE1 adjunta ao enxerto ósseo bovino apresenta potencial na formação óssea em defeitos críticos em calvárias de ratos, estimulando novos estudos pré-clínicos [10].

A Regeneração Óssea Guiada (ROG) utiliza barreiras de membranas

associadas aos substitutos ósseos na região do defeito, a fim de evitar invasão de tecidos moles e criar um ambiente biologicamente adequado para osteogênese e maturação óssea. As características ideais para membranas incluem: biocompatibilidade, oclusividade, osteopromoção e reabsorção para evitar segundo tempo cirúrgico [16,17, 18].

A polidioxanona (PDO) é um polímero composto por unidades repetidas de éter-éster. Este material sintético, incolor, cristalino e reabsorvível tem sido amplamente explorado pela engenharia de tecidos e em aplicações biomédicas devido ao seu excelente desempenho mecânico, biocompatibilidade, baixa resposta inflamatória e reabsorção de longo prazo [17-19]. O PDO atua como um arcabouço, orientando a formação óssea, sua reabsorção ocorre por hidrólise, tem início em torno de 10 semanas após a instalação, completando-se até 25 semanas, o que caracteriza compatibilidade com o período da consolidação óssea. Ademais, o PDO promove melhora na síntese de colágeno tipo 1 e 3, estimula componentes neurovasculares, aumenta a formação de tecido conjuntivo pela ação dos miofibroblastos, aumenta o número de vasos e capilares, e promove a liberação de TGF-B1, TGF-B2 e TGF-B3 [19].

Estudos têm demonstrado resultados promissores na utilização polidioxanona na ROG. *Scaffolds* de PDO permitiram melhor estabilização de proteínas morfogenéticas e maior formação óssea em comparação com malhas de titânio em reconstruções após ressecção óssea em fêmures de ratos [19]. Em comparação com membranas de colágeno, o PDO mostrou uma maior expressão para imunomarcagem de genes como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a glicoproteína ligada ao fosfato de integrina óssea (IBSP) em defeitos cirurgicamente construídos na calvária de ratos [17]. Outro estudo que avaliou o perfil microbiano *in vitro* entre estas membranas expostas ao biofilme subgengival e concluiu que a membrana de colágeno apresentou maior contagem total de biofilme (faces internas e externas) em comparação com as membranas de PDO [20]. Outra investigação demonstrou *in vitro* uma eficiência ligeiramente superior na diferenciação de células-tronco adiposas humanas (hASCs), levando a uma diferenciação osteogênica avançada para o grupo PDO[18], além de confirmar *in vivo* a inocuidade do polímero e constatar maior neoformação óssea para em defeitos cirurgicamente construídos em tíbias de coelhos [18].

Apesar dos resultados promissores da polidioxanona na regeneração óssea guiada, ainda são limitadas as investigações que avaliem sua associação com mediadores pró-resolutivos especializados, como a Resolvina E1, capazes de modular a resposta inflamatória e favorecer a neoformação óssea. Considerando a crescente busca por abordagens inovadoras na resolução de defeitos ósseos em ortopedia, implantodontia e odontologia, bem como o mecanismo de ação pró-resolutivo da RvE1 na inflamação — prevenindo sua cronicidade e estimulando a neoformação óssea por meio da migração celular e da modulação de células osteoblásticas, a presente investigação pode contribuir para a compreensão de novas estratégias de regeneração tecidual óssea guiada. Esse avanço fornece embasamento científico para futuros estudos clínicos controlados com o uso de RvE1 no tratamento de defeitos ósseos críticos, com potencial impacto nas abordagens terapêuticas.

7 CONCLUSÃO

A ação pró-resolutiva da resolvina E1 favoreceu um microambiente biológico mais equilibrado, refletido em maior neoformação óssea e em tecido com melhores características microestruturais nos defeitos críticos de calvária. Sua associação à membrana de polidioxanona potencializou esse efeito, promovendo reparo mais organizado e menor área residual, ao integrar modulação inflamatória e suporte estrutural. Em conjunto, os achados sustentam que a combinação entre mediação osteoimune e manutenção do espaço é determinante para otimizar a regeneração óssea em defeitos críticos.

REFERÊNCIAS

1. Zhang H, Wu S, Chen W, Hu Y, Geng Z, Su J. Bone/cartilage targeted hydrogel: Strategies and applications. *Bioact Mater.* 2023;23:156-69. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.10.028.
2. Girón J, Kerstner E, Medeiros T, Oliveira L, Machado GM, Malfatti CF, et al. Biomaterials for bone regeneration: an orthopedic and dentistry overview. *Braz J Med Biol Res.* 2021;54(9):e11055. doi: 10.1590/1414-431X2021e11055.
3. Nauth A, Schemitsch E, Norris B, Nollin Z, Watson JT. Critical-size bone defects: Is there a consensus for diagnosis and treatment? *J Orthop Trauma.* 2018;32(3 Suppl):S7-S11. doi: 10.1097/BOT.0000000000001115.
4. Perić Kačarević Ž, Rider P, Alkildani S, Retnasingh S, Pejakić M, Schnettler R, et al. An introduction to bone tissue engineering. *Int J Artif Organs.* 2020;43(2):69-86. doi: 10.1177/0391398819876286.
5. Shineh G, Patel K, Mobaraki M, Tayebi L. Functional approaches in promoting vascularization and angiogenesis in bone critical-sized defects via delivery of cells, growth factors, drugs, and particles. *J Funct Biomater.* 2023;14(2):99. doi: 10.3390/jfb14020099.
6. Roddy E, DeBaun MR, Daoud-Gray A, Yang YP, Gardner MJ. Treatment of critical-sized bone defects: clinical and tissue engineering perspectives. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018;28(3):351-62. doi: 10.1007/s00590-017-2063-0.
7. Susin C, Lee J, Fiorini T, Koo KT, Schüpbach P, Finger Stadler A, et al. Screening of hydroxyapatite biomaterials for alveolar augmentation using a rat calvaria critical-size defect model: bone formation/maturation and biomaterials resolution. *Biomolecules.* 2022;12(11):1677. doi: 10.3390/biom12111677.
8. De Marco AC, Torquato LC, Ribeiro TC, Nunes CM, Bernardo AV, Maciel CCM, et al. Effect of photobiomodulation therapy associated with biphasic calcium phosphate on bone repair: a histomorphometric study in rats. *J Lasers Med Sci.* 2022;13:e33. doi: 10.34172/jlms.2022.33.

9. Pinto N, Klein Y, David E, Polak D, Steinberg D, Mizrahi G, et al. Resolvin D1 improves allograft osteointegration and directly enhances osteoblast differentiation. *Front Immunol.* 2023;14:1086930. doi: 10.3389/fimmu.2023.1086930.
10. Alrumaih S, Alshibani N, Alssum L, Alshehri FA, AlMayrifi MA, AlMayouf M, et al. The impact of Resolvin E1 on bone regeneration in critical-sized calvarial defects of rat model: gene expression and micro-CT analysis. *J Periodontal Res.* 2024;59(1):195-203. doi: 10.1111/jre.13206.
11. Blaudez F, Ivanovski S, Fournier B, Vaquette C. The utilisation of resolvins in medicine and tissue engineering. *Acta Biomater.* 2022;140:116-35. doi: 10.1016/j.actbio.2021.11.047.
12. Liu C, Fan D, Lei Q, Lu A, He X. Roles of resolvins in chronic inflammatory response. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14883. doi: 10.3390/ijms232314883.
13. Jiang X, Liu J, Li S, Qiu Y, Wang X, He X, et al. The effect of resolvin D1 on bone regeneration in a rat calvarial defect model. *J Tissue Eng Regen Med.* 2022;16(11):987-97. doi: 10.1002/term.3345.
14. Vasconcelos DP, Costa M, Neves N, Teixeira JH, Vasconcelos DM, Santos SG, et al. Chitosan porous 3D scaffolds embedded with resolvin D1 to improve in vivo bone healing. *J Biomed Mater Res A.* 2018;106(6):1626-33. doi: 10.1002/jbm.a.36370.
15. Janof LP. Resolvin E1 as a growth factor in bone restoration [dissertation]. Boston: Boston University; 2022.
16. Araújo LK, Lopes MS, Souza FFP, Melo MM, Paulo AO, Castro-Silva II. Efficiency analysis of commercial polymeric membranes for bone regeneration in rat cranial defects. *Acta Cir Bras.* 2023;38:e380623. doi: 10.1590/acb380623.
17. Quirino LC, Carvalho PHA, Augusto Neto RT, Comachio CA, Monteiro NG, Ervolino-Silva AC, et al. Polydioxanone membrane compared with collagen membrane for bone regeneration. *Polymers.* 2023;15(4):868. doi: 10.3390/polym15040868.

18. Saska S, Pilatti L, Silva ESS, Nagasawa MA, Câmara D, Lizier N, et al. Polydioxanone-based membranes for bone regeneration. *Polymers*. 2021;13(11):1685. doi: 10.3390/polym13111685.
- 19 Rios BR, Barbosa S, Silva WPP, Louzada MJQ, Ervolino E, Kalil EC, et al. Polydioxanone enhances bone regeneration after resection and reconstruction of rat femur with rhBMP2. *Tissue Eng Part C Methods*. 2024;30(3):102-12. doi: 10.1089/ten.tec.2023.0304.
20. Moreira MVC, Figueiredo LC, Melo MARC, Uyeda FH, Silva LDA, Macedo TT, et al. Evaluation of the microbial profile on the polydioxanone membrane and collagen membrane exposed to multispecies subgingival biofilm: an in vitro study. *Membranes*. 2023;13(12):907. doi: 10.3390/membranes13120907.
21. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(9):1769-77. doi: 10.1177/0271678X20943823.
22. Auersvald CM, Santos FR, Nakano MM, Leoni GB, Sousa Neto MD, Scariot R, et al. The local administration of parathyroid hormone encourages healing of bone defects in the rat calvaria: micro-computed tomography, histological and histomorphometric evaluation. *Arch Oral Biol*. 2017;79:14-9. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.02.016.
23. Vajgel A, Mardas N, Farias BC, Petrie A, Cimões R, Donos N. A systematic review on the critical-size defect model. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(8):879-93. doi: 10.1111/clr.12194.
24. Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldborg RE, Jepsen KJ, Müller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *J Bone Miner Res*. 2010;25(7):1468-86. doi: 10.1002/jbmr.141.
25. Gao L, Faibish D, Fredman G, Herrera BS, Chiang N, Serhan CN, et al. Resolvin E1 and chemokine-like receptor 1 mediate bone preservation. *J Immunol* 2013; 190:689–94. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103688>.
26. El Kholy K, Freire M, Chen T, Van Dyke TE. Resolvin E1 promotes bone preservation under inflammatory conditions. *Front Immunol* 2018;9:1300. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01300>.

27. Rovai E da S, Polassi M, Silveira MI da, Araújo SL, Van Dyke T, Santos NCCD. Impact of specialized pro-resolving lipid mediators on craniofacial and alveolar bone regeneration: Scoping review. *Braz Dent J* 2024;35:e246133. <https://doi.org/10.1590/0103-6440202406133>.
28. Serhan CN, Levy BD. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest* 5 2018; 128:2657–69. <https://doi.org/10.1172/JCI97943>.
29. Ji R-R. Specialized pro-resolving mediators as resolution pharmacology for the control of pain and itch. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2023; 63:273–93. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051921-084047>.
30. Cintra LTA, Benetti F, Ferreira LL, Rahal V, Ervolino E, Jacinto RC, et al. Evaluation of an experimental rat model for comparative studies of bleaching agents. *J Appl Oral Sci*. 2016;24(1):95-104. doi: 10.1590/1678-775720150393.

ANEXOS

ANEXO A - Certificado Comitê de Ética no Uso de Animais



CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "**Efeito modulatório da Resolvina em defeitos ósseos críticos recobertos com a membrana de Polidioxanona para osteopromoção**", Processo FOA nº 357-2024, sob responsabilidade de Leonardo Perez Faverani apresenta um protocolo experimental de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal e sua execução foi aprovada pela CEUA em 26 de Junho de 2024.

VALIDADE DESTES CERTIFICADO: 15 de Dezembro de 2025.

DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL: até 15 de Janeiro de 2026.

CERTIFICATE

We certify that the study entitled "**Modulatory effect of Resolvin on critical bone defects covered with Polydioxanone membrane for osteopromotion**", Protocol FOA nº 357-2024, under the supervision of Leonardo Perez Faverani presents an experimental protocol in accordance with the Ethical Principles of Animal Experimentation and its implementation was approved by CEUA on June 26, 2024.

VALIDITY OF THIS CERTIFICATE: December 15, 2025.

DATE OF SUBMISSION OF THE FINAL REPORT: January 15, 2026.

Prof. Dr. Fellippo Ramos Verri
Coordenador da CEUA
CEUA Coordinator