

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 02/02/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Araçatuba

LAURA VIDOTO PALUDETTO

**Sistemas inteligentes de liberação de biomoléculas
interferindo no reparo peri-implantar de ratas
osteoporóticas**

**Araçatuba – SP
2024**

LAURA VIDOTO PALUDETTO

**Sistemas inteligentes de liberação de biomoléculas
interferindo no reparo peri-implantar de ratas
osteoporóticas**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista (Unesp), como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientadora: Prof^a. Assoc. Roberta Okamoto

Coorientador: Dr. Fábio Roberto de Souza Batista

**Araçatuba – SP
2024**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

P184s Paludetto, Laura Vidoto.
Sistemas inteligentes de liberação de biomoléculas interferindo no reparo peri-implantar de ratas osteoporóticas / Laura Vidoto Paludetto. - Araçatuba, 2024
73f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientadora: Profa. Roberta Okamoto
Coorientador: Prof. Fábio Roberto de Souza Batista

1. Osteoporose 2. Implantes dentários 3. Teriparatida 4. Ácido zoledrônico I. T.

Black D7
CDD 617.6

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

Dedicatória

A **minha família**, que nunca mediu esforços para me deixar a herança mais valiosa que um ser humano pode ter: a educação.

Agradecimentos

Especiais

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A minha orientadora, **Professora Assoc. Roberta Okamoto**, por ter sido muito mais que uma orientadora durante a pós-graduação: por ter sido uma inspiração e porto seguro. Agradeço por todo o carinho, paciência, preocupação, pelas oportunidades a mim ofertadas e pela confiança em meu trabalho. Trabalhar no LSMT, aprender e conviver com a senhora despertou em mim o desejo e amor pela carreira acadêmica e pela docência. Só tenho a agradecer por tudo e desejar que nosso tempo juntas esteja apenas começando.

Ao **Dr. Fábio Roberto de Souza Batista**, meu co-orientador, pela disponibilidade, ideias, conhecimentos transmitidos e conselhos dados. Você foi essencial para o desenvolvimento deste estudo.

Aos meus familiares, pelo incentivo, torcida e apoio irrestritos. Eu não teria conseguido chegar até aqui sem vocês. Obrigada, **pai, Fernando, mãe, Sônia e irmãos, Tiago e Mateus**. Amo muito vocês!

Ao meu companheiro, **João Victor**, pelo carinho e parceria durante esses dois anos, em todos os momentos. Tenho sorte de ter alguém tão especial como você em minha vida. Amo muito você!

As minhas amigas **Susan Sasaki, Bianca Longo Polo, Letycia Nayara Marton e Adriely Rebecchi Ferreira**, por se fazerem presentes na minha vida. mesmo que de longe, durante a pós-graduação;

Aos amigos de Pós-Graduação do LSMT, por terem me acolhido tão bem no grupo de pesquisa, pela amizade que construímos e pelo auxílio em todas as etapas do desenvolvimento deste estudo. **Ana Cláudia Ervolino da Silva, Letícia Pitol Palin, Naara Gabriela Monteiro, Paula Buzo Frigério, Juliana de Moura, Isadora Breseguello, Nathália Dantas Duarte e Tatiany Aparecida de Castro**: esse trabalho é de vocês também.

Aos alunos de Iniciação Científica do LSMT, especialmente a **Joyce Sayuri Akazaki**, meu braço direito nesse estudo: obrigada por tudo!

“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”

Antoine de Saint-Exupéry

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

A **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP**, e em especial à **Faculdade de Odontologia de Araçatuba**;

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia** da Faculdade de Odontologia de Araçatuba;

A **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** - Código de Financiamento 001, pelo financiamento deste estudo;

Ao **Laboratório Multiusuário da FOA-UNESP**, pela disponibilização do microtomógrafo SkyScan 1272;

A **FINEP** (FINEP/CT-INFRA - Convênio FINEP: 01.12.0530.00 – PROINFRA 01/2011);

Aos **professores, amigos e funcionários do Departamento de Ciências Básicas da Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”**, pela convivência, auxílio e amizade que construímos.

Aos **professores da disciplina de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”**, por todos os ensinamentos e paciência. Admiro cada um de vocês.

Aos **amigos de pós-graduação das áreas de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial e Implantodontia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”**, pelos momentos juntos compartilhados, histórias e pela amizade.

Επίγραφε

*“ Sonho que se sonha só
É só um sonho que se sonha só
Mas sonho que se sonha junto é realidade. ”*

Raul Seixas

Resumo

PALUDETTO, L. V. **Sistemas inteligentes de liberação de biomoléculas inferindo no reparo peri-implantar de ratas osteoporóticas.** 2024. 73f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2024.

RESUMO

A menopausa traz consigo diversas alterações metabólicas e predispõe a mulher a algumas doenças relacionadas a essa alteração do metabolismo, dentre elas, à osteoporose. Dentre as possibilidades atuais de tratamento para tal condição existem os bisfosfonatos orais (fármacos anti-remodelação óssea), como o ácido zoledrônico. Entretanto, a administração sistêmica de tais medicações está relacionada a vários efeitos adversos a longo prazo e, por esse motivo, faz-se necessário estudar possibilidades locais para a melhoria do tecido ósseo comprometido. A proposta deste estudo foi avaliar e caracterizar o reparo ósseo peri-implantar em ratas osteoporóticas frente a utilização de implantes funcionalizados com algumas combinações de fármacos que possuirão efeitos locais sobre o processo de reparo. Para tal, primeiramente foi realizada a funcionalização dos implantes de titânio com ácido zoledrônico, ácido zoledrônico + teriparatida ou ácido zoledrônico + ruterpy pela técnica de Dip-coating e, posteriormente, com o objetivo de caracterizar o impacto de tais superfícies sobre o reparo peri-implantar, os procedimentos in vivo foram efetuados. Assim, 44 ratas foram divididas em 4 grupos conforme o tipo de tratamento de superfície dos implantes a serem instalados em suas metáfises tibiais: CONV (implantes sem funcionalização de superfície), ZOL (implantes funcionalizados com ácido zoledrônico pela técnica de Dip-coating), ZOL + TERI (implantes funcionalizados com ácido zoledrônico + teriparatida pela técnica de Dip-coating) e ZOL + TERPY (implantes funcionalizados com ácido zoledrônico + ruterpy pela técnica de Dip-coating). Os grupos foram submetidos a cirurgia de ovariectomia bilateral e tiveram os implantes instalados após 3 meses da mesma, de modo à indução da osteoporose. Cada animal recebeu dois implantes, sendo um em cada metáfise tibial, bilateralmente. A eutanásia ocorreu 28 dias após a instalação dos implantes. Foram realizadas as análises de microtomografia tridimensional (Micro-CT) e histológica qualitativa. Os dados foram submetidos ao teste de homocedasticidade seguido do teste Anova One-Way e do pós-teste de Tukey com nível de significância de 5%. Houve diferença estatística significativa entre o grupo OVX CONV e os grupos OVX

ZOL, OVX ZOL + TERI e OVX ZOL + TERPY nos parâmetros de volume ósseo (BV.TV), número de trabéculas ósseas (Tb.N), separação entre as trabéculas ósseas (Tb.S), porosidade total do tecido ósseo (Po.tot) e interface de contato entre osso e implante (I.S); entre os grupos OVX ZOL, OVX ZOL + TERI e OVX ZOL + TERPY, por outro lado, não houve diferença estatística em nenhum dos parâmetros analisados, entretanto resultados ligeiramente melhores foram encontrados no grupo OVX ZOL + TERI. Histologicamente os grupos OVX ZOL + TERI e OVX ZOL + TERPY demonstraram maior neoformação de tecido ósseo na região peri-implantar quando comparados aos grupos OVX CONV e OVX ZOL, também com melhores resultados para OVX ZOL + TERI. Portanto, todos os grupos com funcionalização de superfície obtiveram desempenho superior ao grupo controle, com prováveis melhores resultados para OVX ZOL + TERI. Porém, são necessárias mais análises para confirmação de tal achado e investigação da consolidação da formação óssea a longo prazo.

Palavras-chave: Osteoporose. Implantes Dentários. Teriparatida. Ácido Zoledrônico. Ruterpy.

Abstract

PALUDETTO, L. V. **Smart delivery of biomolecules interfering with peri-implant repair in osteoporotic rats**. 2024. 73f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2024.

ABSTRACT

Menopause brings with it several metabolic changes and predisposes women to some diseases related to this change in metabolism, including osteoporosis. Among the current treatment possibilities for this condition are oral bisphosphonates (anti-bone remodeling drugs), such as zoledronic acid. However, the systemic administration of such medications is related to several long-term adverse effects and, because of it, it is necessary to study local possibilities for improving compromised bone tissue. The purpose of this study was to evaluate and characterize peri-implant bone repair in osteoporotic rats using implants functionalized with some combinations of drugs that will have local effects on the repair process. Therefore, titanium implants were functionalized with zoledronic acid, zoledronic acid + teriparatide or zoledronic acid + ruterpy using the Dip-coating technique and, subsequently, with the aim of characterizing the impact of such surfaces on peri-operative repair implant, in vivo procedures were performed. Thus, 44 rats were divided into 4 groups according to the type of surface treatment of the implants to be installed in their tibial metaphyses: CONV (implants without surface functionalization), ZOL (implants functionalized with zoledronic acid using the Dip-coating technique), ZOL + TERI (implants functionalized with zoledronic acid + teriparatide using the Dip-coating technique) and ZOL + TERPY (implants functionalized with zoledronic acid + ruterpy using the Dip-coating technique). The groups underwent bilateral ovariectomy surgery and had the implants installed after 3 months, in order to induce osteoporosis. Each animal received two implants, one in each tibial metaphysis, bilaterally. Euthanasia occurred 28 days after implant installation. Three-dimensional microtomography (Micro-CT) and qualitative histological analyzes were performed. The data were subjected to the homoscedasticity test followed by the One-Way Anova test and the Tukey post-test with a significance level of 5%. There was a statistically significant difference between the OVX CONV group and the OVX ZOL, OVX ZOL + TERI and OVX ZOL + TERPY groups in bone volume settings (BV.TV), number of bone trabeculae (Tb.N), separation between bone trabeculae (Tb.S), total porosity of the bone tissue (Po.tot) and contact interface between bone and implant (I.S); Between the OVX ZOL, OVX ZOL + TERI

and OVX ZOL + TERPY groups, on the other hand, there was no statistical difference in any of the analyzed parameters, however particularly better results were found in the OVX ZOL + TERI group. Histologically, the OVX ZOL + TERI and OVX ZOL + TERPY groups demonstrated greater neoformation of bone tissue in the peri-implant region when compared to the OVX CONV and OVX ZOL groups, also with better results for OVX ZOL + TERI. Therefore, all groups with surface functionalization performed better than the control group, with better results likely for OVX ZOL + TERI. However, further analyzes are needed to confirm this finding and investigate the consolidation of bone formation in the long term.

Keywords: Osteoporosis. Dental Implants. Teriparatide. Zoledronic Acid. Ruterpy.

Lista de Figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Linha do tempo englobando os procedimentos realizados no estudo	37
Figura 2 – Implantes estabilizados em aparato a base de alginato prontos para receberem a funcionalização de superfície	39
Figuras 3 – Soluções contendo ácido zoledrônico (ZOL), teriaratida (TERI) e ruterpy (TERPY)	39
Figura 4 - Procedimento de instalação dos implantes nas metáfises tibiais dos animais	
Figuras 5 e 6 - Reconstruções radiográficas tridimensionais do grupo OVX CONV ilustrando a formação óssea peri-implantar em cortes coronal e axial	53
Figuras 7 e 8 - Reconstruções radiográficas tridimensionais do grupo OVX ZOL ilustrando a formação óssea peri-implantar em cortes coronal e axial	53
Figuras 9 e 10 - Reconstruções radiográficas tridimensionais do grupo OVX ZOL + TERI ilustrando a formação óssea peri-implantar em cortes coronal e axial	54
Figuras 11 e 12 - Reconstruções radiográficas tridimensionais do grupo OVX ZOL + TERPY ilustrando a formação óssea peri-implantar em cortes coronal e axial	54
Figura 13 - Coloração das lâminas dos grupos OVX CONV, OVX ZOL, OVX ZOL + TERI E OVX ZOL + TERPY por hematoxilina e eosina em aumentos de 4,10 e 20x	56

Lista de Quadros

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Grupos experimentais de acordo com a superfície dos implantes a serem instalados 36

Lista de Gráficos

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Quantificação do percentual de volume ósseo. Comparação entre os grupos SHAM CONV, SHAM ZOL + TERPY, OVX CONV, OVX ZOL, OVX ZOL + TERI e OVX ZOL + TERPY	47
Gráfico 2 - Quantificação da espessura das trabéculas ósseas. Comparação entre os grupos SHAM CONV, SHAM ZOL + TERPY , OVX CONV, OVX ZOL, OVX ZOL + TERI e OVX ZOL + TERPY	48
Gráfico 3 - Quantificação do número de trabéculas ósseas. Comparação entre os grupos SHAM CONV, SHAM ZOL + TERPY, OVX CONV, OVX ZOL, OVX ZOL + TERI e OVX ZOL + TERPY	49
Gráfico 4 - Quantificação da separação entre as trabéculas ósseas. Comparação entre os grupos SHAM CONV, SHAM ZOL + TERPY, OVX CONV, OVX ZOL, OVX ZOL + TERI e OVX ZOL + TERPY	50
Gráfico 5 - Quantificação da porosidade total do tecido ósseo. Comparação entre os grupos SHAM CONV, SHAM ZOL + TERPY, OVX CONV, OVX ZOL, OVX ZOL + TERI e OVX ZOL + TERPY	51
Gráfico 6 - Quantificação da interface osso-implante. Comparação entre os grupos SHAM CONV, SHAM ZOL + TERPY, OVX CONV, OVX ZOL, OVX ZOL + TERI e OVX ZOL + TERPY	52

*Lista de
Abreviaturas*

LISTA DE ABREVIATURAS

%	Por cento
®	Registrado
°C	Graus célsius
µg	Microgramas
BIC	Superfície de intersecção entre osso e implante
BV/TV	Pocentagem de volume ósseo
CEUA	Comitê de Ética em Pesquisa no Uso Animais
Cm	Centímetros
DMSO	Dimetilsulfóxido
ECM	Matriz extracelular
FCFRP	Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
FDA	Food and Drug Administration
FOA	Faculdade de Odontologia de Araçatuba
H	Hora
IM	Intramuscular
IOF	International Osteoporosis Foundation
Mg/kg	Miligramas por kilograma
Micro-CT	Microtomografia computadorizada
MI	Microlitros
Mm	Milímetros
n	Número
N	Newton
Ng	Nanogramas
OVX	Ovariectomizado
Po (tot)	Porosidade total
PTH	1-34 Teriparatida
PVPI	Polivinil Pirrolidona Iodo Degermante
ROI	Região de interesse
Rpm	Rotações por minuto
SHAM	Cirurgia fictícia
Tb.N	Número de trabéculas ósseas
Tb.S	Separação entre as trabéculas ósseas

Tb.Th	Espessura das trabéculas ósseas
TERI	Teriparatida
TERPY	Ruterpy
UI	Unidade internacional
Unesp	Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
ZOL	Ácido zoledrônico

Sumário

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	29
2	OBJETIVO	33
3	METODOLOGIA	35
3.1	Animais	36
3.2	Delineamento do modelo experimental	37
3.3	Implantes utilizados na pesquisa	38
3.4	Tratamento medicamentoso na superfície dos implantes	38
3.5	Experimentos com o modelo experimental de osteoporose	40
3.6	Ciclo estral	40
3.7	Ovariectomia	41
3.8	Cirurgia para instalação dos implantes osseointegráveis nas tíbias	41
3.9	Eutanásia	43
3.10	Processamento dos tecidos calcificados	43
3.11	Análise microtomográfica tridimensional (Micro-CT)	44
3.12	Processamento dos tecidos descalcificados	44
3.13	Análise histológica qualitativa	45
3.14	Análise estatística	45
4	RESULTADOS	46
4.1	Confirmação da eficiência cirurgia de ovariectomia bilateral	47
4.2	Resultados microtomográficos tridimensionais (Micro-CT)	47
4.3	Reconstruções microtomográficas tridimensionais (Software Ctvox®)	52
4.4	Resultados da análise histológica qualitativa	55
4.4.1	Grupo OVX CONV	55
4.4.2	Grupo OVX ZOL	55
4.4.3	Grupo OVX ZOL + TERI	55
4.4.4	Grupo OVX ZOL + TERPY	55
5	DISCUSSÃO	57
6	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS	62
	ANEXOS	68

Introdução

1 INTRODUÇÃO

Devido à incessante evolução tecnológica no campo da medicina e da saúde e à expansão do acesso ao saneamento básico, principalmente em países desenvolvidos e em desenvolvimento, é possível notar uma tendência ao aumento da expectativa de vida da população. Um estudo recente que analisou 35 países industrializados concluiu que, em todo eles, há uma grande probabilidade de que seus cidadãos vivam mais em 2030 do que em 2020 (1).

Entretanto, uma maior longevidade também traz algumas consequências, como, por exemplo, o aumento da prevalência de doenças metabólicas. A osteoporose, doença óssea metabólica caracterizada por um aumento da susceptibilidade à fraturas devido à fragilidade, diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo (2) é uma condição intimamente relacionada com o processo de envelhecimento, visto que, com a chegada da menopausa e andropausa, há uma diminuição intensa da produção de hormônios sexuais, dentre eles o estrogênio (nas mulheres), importante inibidor da reabsorção óssea por regular diretamente a inibição de osteoclastos e proliferação de osteoblastos (3,4).

Uma maior longevidade populacional também acarreta em uma maior procura por tratamentos reabilitadores, e, dentre eles, pelas reabilitações com implantes osseointegráveis. Com altíssima taxa de sucesso (5), os implantes dentários são considerados atualmente a alternativa “padrão ouro” para a reabilitação de pacientes parcialmente ou totalmente desdentados, permitindo excelente eficiência mastigatória e força de mordida (6,7). Porém, o sucesso do processo de osseointegração, definido como o contato direto entre osso e implante quando submetido à carga funcional em nível de microscopia óptica (8), é muito dependente das condições orgânicas do indivíduo e, conseqüentemente, de seu tecido ósseo. A osteoporose, nesse cenário, prejudicaria tal processo. De acordo com alguns autores, osso de pacientes osteoporóticos se assemelharia a um osso tipo IV (no qual há a presença de grande quantidade de osso medular de baixa qualidade circundada por uma fina camada de osso cortical), e por esse motivo, a instalação de implantes osseointegráveis nesse grupo de pacientes seria contra-indicada (9). Apesar de algumas revisões sistemáticas que abordam o tema osseointegração na presença de osteoporose concluírem que não há contraindicação para este tipo de tratamento nesses pacientes

e também que não há diferença estatística com relação à taxa de sobrevivência desses implantes quando comparada a do grupo sem osteoporose (10,11), ainda não há consenso na literatura acerca desse tema, visto que alguns estudos mostraram prejuízo na estabilidade dos implantes a longo prazo, com maior perda óssea marginal ao redor destes (12), maior taxa de falha dos mesmos (13) e, em um estudo animal, foi encontrada menor expressão de ECM (matriz extracelular) no grupo osteoporótico, o que, segundo os autores, poderia comprometer a estabilidade biomecânica a longo prazo (14).

O tratamento considerado atualmente como “padrão ouro” para a osteoporose envolve o uso de bisfosfonatos sistêmicos, agentes anti-reabsortivos ósseos que estimulam a apoptose dos osteoclastos, retardando, assim, a reabsorção óssea e consequentemente seu *turnover* (15). Embora apresentem efeitos muito desejáveis no tecido ósseo, diminuindo a incidência de fraturas patológicas e a perda de massa óssea, tal classe de medicamentos pode levar a diversos efeitos colaterais indesejáveis em diversos sistemas corporais, como no gastrointestinal, urinário, imunológico e ocular, além de toxidermia, toxicidade ao sistema nervoso central (16) e osteonecrose dos maxilares. Visto isso, diversos órgãos e associações médicas competentes, como a IOF (International Osteoporosis Foundation), já discutem o real custo x benefício da utilização de tais fármacos.

Tendo em vista, então, um possível cenário futuro no qual pacientes osteoporóticos com necessidade de realização de implantes osseointegráveis para reabilitação oral e não usuários de bisfosfonatos sistêmicos existam, é imperativo que se investigue outras alternativas para promover o sucesso dos implantes osseointegráveis, como, por exemplo, alternativas locais de melhoria do tecido ósseo através de estudos pré-clínicos em modelos animais.

Nesse contexto, a funcionalização da superfície de implantes osseointegráveis com moléculas bioativas, de forma a promover um “drug delivery” a partir de “coatings” pela técnica de Dip-coating para possam melhorar o reparo ósseo peri-implantar frente a interferências sistêmicas parece ser uma excelente linha de pesquisa, inclusive já executada por nosso grupo. Tal metodologia tem o intuito de desencadear respostas celulares locais que favoreçam o reparo peri-implantar.

Dentre algumas opções de moléculas bioativas já testadas em modelos animais

pelo nosso laboratório existem a teriparatida (PTH 1-34) e a ruterpy. A teriparatida (PTH 1-34), um análogo do paratormônio, é uma substância anabólica óssea que, quando utilizada de forma intermitente, atua por meio da estimulação dos osteoblastos, promovendo uma maior formação óssea. Aprovada para uso pela FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos, comercialmente é encontrada com o nome de Forteo®, sendo geralmente administrada de maneira sistêmica em conjunto com os bisfosfonatos para tratamento da osteoporose (17). Alguns trabalhos anteriores de nosso grupo de pesquisa já utilizaram a teriparatida na superfície de implantes e obtiveram resultados interessantes no quesito reparo peri-implantar (processo 18/03114-0).

A ruterpy (Ru(terpy)(bdq)NO₃⁺), um fármaco sintetizado pela FCFRP (Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto — USP), é um complexo de rutênio que atua como doador de óxido nítrico. A importância do óxido nítrico, naturalmente produzido no corpo humano pelas células endoteliais, no reparo ósseo, está fundamentada em seu papel perante à vasodilatação e angiogênese, visto que possui influência direta na produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e também na inibição da apoptose de células endoteliais. Dessa maneira, por ser doadora de óxido nítrico, a ruterpy possibilita o aumento da produção desse mediador. Assim como a teriparatida, tal substância também já foi alvo de estudo por nosso grupo, mostrando ser benéfica para a osseointegração. Os resultados dos trabalhos que utilizaram a teriparatida e a ruterpy, inclusive, possibilitaram a deposição de patentes (BR 10 2021 019548 7) e (BR 10 2021 025891 8).

Já o ácido zoledrônico, anti-reabsortivo pertencente à classe de bisfosfonatos nitrogenados (altamente potentes) com atuação apenas no tecido ósseo, é um dos mais potentes inibidores da reabsorção óssea mediada por osteoclastos conhecidos atualmente, sendo um dos agentes mais eficazes para controle da osteoporose (18). Embora ainda não estudado por nosso grupo de pesquisa, sua alta capacidade de inibição da reabsorção óssea desperta questionamentos acerca de sua possível efetividade se utilizado ao redor de implantes pela técnica de Dip-coating. Além disso, diversos estudos na literatura já o utilizaram isoladamente ao redor de implantes em modelos de ratas saudáveis, com osteoporose e com deficiência de estrógeno, obtendo resultados interessantes (19-25).

Assim, a ideia de utilizar tais moléculas bioativas de maneira local, ao redor de

implantes, pela técnica de Dip-coating, com o intuito de estudar sua ação no reparo ósseo peri-implantar frente à osteoporose, parece ser de grande valia, já que sua ação quando utilizadas de maneira sistêmica é benéfica para tal condição. Entretanto, nenhum estudo disponível na literatura utilizou mais de uma biomolécula ao redor de implantes pela técnica de Dip-coating. Por esse motivo, a proposta deste estudo é avaliar tais substâncias acima (teriparatida, ruterpy e ácido zoledrônico) agindo conjuntamente e de maneira sinérgica no osso peri-implantar através de sua agregação na superfície de implantes pela técnica de Dip-coating. Tais implantes podem ser chamados de "sistemas inteligentes de liberação de biomoléculas" pois a liberação das substâncias agregadas a eles será inteligente, de maneira que primariamente um fármaco anti-reabsortivo esteja presente no tecido ósseo, inibindo sua reabsorção, e posteriormente um fármaco osteoformador ou liberador de óxido nítrico seja disponibilizado, agindo na formação óssea ou na vasodilatação. Vale destacar que ambas as respostas são de grande valia para favorecer as etapas celulares que ocorrem durante o processo de reparo ósseo. Assim, será possível observar se essas novas superfícies de implantes podem promover ações aprimoradas ou melhoradas às que já são obtidas pelas superfícies convencionais, uma vez que as biomoléculas incorporadas de forma associada poderão ter efeitos sinérgicos sobre o reparo peri-implantar pela sua liberação ordenada neste leito ósseo.

Conclusão

6 CONCLUSÃO

Portanto, todos os grupos com funcionalização de superfície obtiveram desempenho superior ao grupo controle, com prováveis melhores resultados para OVX ZOL + TERI. Porém, são necessárias mais análises para confirmação de tal achado e investigação da consolidação da formação óssea a longo prazo.

Referências

REFERÊNCIAS

1. Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*. 2017 Apr 1;389(10076):1323-35. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32381-9.
2. Anam AK, Insogna K. Update on Osteoporosis Screening and Management. *Med Clin North Am*. 2021 Nov;105(6):1117-34. doi: 10.1016/j.mcna.2021.05.016.
3. Guyton AC, Hall JE. *Fisiologia humana e mecanismos das doenças*. 6th ed Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1998.
4. Jones CM, Boelaert K. The endocrinology of ageing: a mini-review. *Gerontology*. 2015;61(4):291-300. doi: 10.1159/000367692.
5. Brånemark PI. Vital microscopy of bone marrow in rabbit. *Scand J Clin Lab Invest*. 1959;11(Suppl.38):1-82.
6. Faverani LP, Ramalho-Ferreira G, Gaetti-Jardim EC, Okamoto R, Shinohara EH, Assunção WG, Garcia Júnior IR. Implantes osseointegrados: evolução sucesso. *Salusvita*. 2011;30(1):47-58.
7. Mancuso DN, Goiato MC, Gennari Filho H, Gomes EA. Bite force and masticatory efficiency in implant-retained dentures: literature review. *Dent Today*. 2008 Aug;27(8):56-9.
8. Brånemark PI. Osseointegration and its experimental studies. *J Prosthet Dent*. 1983;50:399-410.
9. Giro G, Chambrone L, Goldstein A, Rodrigues JA, Zenóbio E, Feres M, Figueiredo LC, Cassoni A, Shibli JA. Impact of osteoporosis in dental implants: A systematic review. *World J Orthop*. 2015 Mar 18;6(2):311-5. doi: 10.5312/wjo.v6.i2.311.
10. Grisa A, Veitz-Keenan A. Is osteoporosis a risk factor for implant survival or failure? *Evid Based Dent*. 2018 Jun;19(2):51-52. doi: 10.1038/sj.ebd.6401307. PMID: 29930358.
11. Holahan CM, Koka S, Kennel KA, Weaver AL, Assad DA, Regennitter FJ, Kademani D. Effect of osteoporotic status on the survival of titanium dental implants.

- Int J Oral Maxillofac Implants. 2008 Sep-Oct;23(5):905-10. PMID: 19014161.
12. Gaetti-Jardim EC, Santiago-Junior JF, Goiato MC, Pellizer EP, Magro-Filho O, Jardim Junior EG. Dental implants in patients with osteoporosis: a clinical reality? *J Craniofac Surg*. 2011 May;22(3):1111-3. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182108ec9.
 13. Holahan CM, Koka S, Kennel KA, Weaver AL, Assad DA, Regennitter FJ, Kademani D. Effect of osteoporotic status on the survival of titanium dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2008 Sep-Oct;23(5):905-10.
 14. Giro G, Chambrone L, Goldstein A, Rodrigues JA, Zenóbio E, Feres M, Figueiredo, LC, Cassoni A, Shibli JA. Impact of osteoporosis in dental implants: A systematic review. *World J Orthop*. 2015 Mar 18;6(2):311-5. doi: 10.5312/wjo.v6.i2.311.PMID: 25793172; PMCID: PMC4363814.
 15. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones(Athens)*. 2009 Apr-Jun;8(2):96-110. doi: 10.14310/horm.2002.1226. PMID: 19570737.
 16. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008 Sep;83(9):1032-45. doi: 10.4065/83.9.1032. PMID: 18775204; PMCID: PMC2667901.
 17. Yuan F, Peng W, Yang C, Zheng J. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2019 Jun;66:1-11. doi: 10.1016/j.ijsu.2019.03.004. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30890377.
 18. Dhillon S. Zoledronic Acid (Reclast®, Aclasta®): A Review in Osteoporosis. *Drugs*. 2016 Nov;76(17):1683-1697. doi: 10.1007/s40265-016-0662-4. PMID: 27864686.
 19. Peter B, Pioletti DP, Laïb S, Bujoli B, Pilet P, Janvier P, Guicheux J, Zambelli PY, Bouler JM, Gauthier O. Calcium phosphate drug delivery system: influence of local zoledronate release on bone implant osteointegration. *Bone*. 2005 Jan;36(1):52-60. doi: 10.1016/j.bone.2004.10.004.
 20. Gao Y, Luo E, Hu J, Xue J, Zhu S, Li J. Effect of combined local treatment with ovariectomized rats. *Bone*. 2009 Feb;44(2):225-32. doi: 10.1016/j.bone.2008.10.054.
 21. Stadelmann VA, Gauthier O, Terrier A, Bouler JM, Pioletti DP. Implants delivering bisphosphonate locally increase periprosthetic bone density in an osteoporotic sheep

- model. A pilot study. *Eur Cell Mater.* 2008 Jul 31;16:10-6. doi: 10.22203/ecm.v016a02.
22. Bobynd JD, McKenzie K, Karabasz D, Krygier JJ, Tanzer M. Locally delivered bisphosphonate for enhancement of bone formation and implant fixation. *J Bone Joint Surg Am.* 2009 Nov;91 Suppl 6:23-31. doi: 10.2106/JBJS.I.00518.
23. Li YF, Li XD, Bao CY, Chen QM, Zhang H, Hu J. Promotion of peri-implant bone healing by systemically administered parathyroid hormone (1-34) and zoledronic acid adsorbed onto the implant surface. *Osteoporos Int.* 2013 Mar;24(3):1063-71. doi: 10.1007/s00198-012-2258-5.
24. Liu J, Pathak JL, Hu X, Jin Y, Wu Z, Al-Baadani MA, Wu S, Zhang H, Farkasdi S, Liu Y, Ma J, Wu G. Sustained release of zoledronic acid from mesoporous TiO₂-layered implant enhances implant osseointegration in osteoporotic condition. *J Biomed Nanotechnol.* 2018 Nov 1;14(11):1965-78. doi: 10.1166/jbn.2018.2635.
25. Korn P, Kramer I, Schlottig F, Tödtman N, Eckelt U, Bürki A, Ferguson SJ, Kautz A, Schnabelrauch M, Range U, Kneissel M, Stadlinger B. Systemic sclerostin antibody treatment increases osseointegration and biomechanical competence of zoledronic-acid-coated dental implants in a rat osteoporosis model. *Eur Cell Mater.* 2019 May 17;37:333-346. doi: 10.22203/eCM.v037a20.
26. Gao, Y., Zou, S., Liu, X., Bao, C., & Hu, J. (2009). The effect of surface immobilized bisphosphonates on the fixation of hydroxyapatite-coated titanium implants in ovariectomized rats. *Biomaterials*, 30(9), 1790–1796. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.12.025>.
27. Liu, J., Pathak, J. L., Hu, X., Jin, Y., Wu, Z., Al-Baadani, M. A., Wu, S., Zhang, H., Farkasdi, S., Liu, Y., Ma, J., & Wu, G. (2018). Sustained Release of Zoledronic Acid from Mesoporous TiO₂-Layered Implant Enhances Implant Osseointegration in Osteoporotic Condition. *Journal of biomedical nanotechnology*, 14(11), 1965–1978. <https://doi.org/10.1166/jbn.2018.2635>
28. Li, Y. F., Li, X. D., Bao, C. Y., Chen, Q. M., Zhang, H., & Hu, J. (2013). Promotion of peri-implant bone healing by systemically administered parathyroid hormone (1-34) and zoledronic acid adsorbed onto the implant surface. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 24(3), 1063–

1071. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2258-5>

29. Gao, Y., Luo, E., Hu, J., Xue, J., Zhu, S., & Li, J. (2009). Effect of combined local treatment with zoledronic acid and basic fibroblast growth factor on implant fixation in ovariectomized rats. *Bone*, 44(2), 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.10.054>

30. Long JA, Evans HM. The oestrus cycle in the rat and its related phenomena. *Mem. Univer. Calif.* 1922; 6:1-148.

31. Sayed AA, Soliman AM, Fahmy SR, Marzouk, M. Antiosteoporotic effect of *Coelatura aegyptiaca* shell powder on ovariectomized rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013;7(34):2406-2416. Doi: 10.5897/AJPP2013.3817

32. Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Müller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *J Bone Miner Res*. 2010 Jul;25(7):1468-86. doi: 10.1002/jbmr.141.

33. Yogui, FC. Caracterização e avaliação randomizada de superfícies de liga de titânio modificada por hidroxiapatita e hidroxiapatita incorporada com estrôncio em ratas saudáveis e osteoporóticas. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Araçatuba, São Paulo, 2020.

34. Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 80(5), 920–943. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>

35. Ferreira Jr, L. H., Jr, Mendonça Jr, K. D., Jr, Chaves de Souza, J., Soares Dos Reis, D. C., do Carmo Faleiros Veloso Guedes, C., de Souza Castro Filice, L., Bruzadelli Macedo, S., & Soares Rocha, F. (2021). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Minerva dental and oral science*, 70(1), 49–57. <https://doi.org/10.23736/S2724-6329.20.04306-X>

36. MERHEB, J. et al. Influence of skeletal and local bone density on dental implant stability in patients with osteoporosis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*,

v. 18, n. 2, p. 253-260, 2016.

37. Gomes-Ferreira, P. H. S., Frigério, P. B., de Moura, J., Duarte, N. D., de Oliveira, D., Deering, J., Grandfield, K., & Okamoto, R. (2023). Evaluation of Vitamin D isolated or Associated with Teriparatide in Peri-Implant Bone Repair in Tibia of Orchiectomized Rats. *Biology*, 12(2), 228. <https://doi.org/10.3390/biology12020228>
38. Inoue, B. K. N., Paludetto, L. V., Monteiro, N. G., Batista, F. R. S., Kitagawa, I. L., da Silva, R. S., Antoniali, C., Lisboa Filho, P. N., & Okamoto, R. (2023). Synergic Action of Systemic Risedronate and Local Rutherfordy in Peri-implantar Repair of Ovariectomized Rats: Biomechanical and Molecular Analysis. *International journal of molecular sciences*, 24(22), 16153. <https://doi.org/10.3390/ijms242216153>
39. Ramalho-Ferreira, G., Faverani, L. P., Momesso, G. A. C., Luvizuto, E. R., de Oliveira Puttini, I., & Okamoto, R. (2017). Effect of antiresorptive drugs in the alveolar bone healing. A histometric and immunohistochemical study in ovariectomized rats. *Clinical oral investigations*, 21(5), 1485–1494. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1909-x>
40. Kitagawa, I. L., Miyazaki, C. M., Pitol-Palin, L., Okamoto, R., de Vasconcellos, L. M. R., Constantino, C. J. L., & Lisboa-Filho, P. N. (2021). Titanium-Based Alloy Surface Modification with TiO₂ and Poly(sodium 4-styrenesulfonate) Multilayers for Dental Implants. *ACS applied bio materials*, 4(4), 3055–3066. <https://doi.org/10.1021/acsbm.0c01348>
41. Liu, R., Gao, Y., Huang, L., Shi, B., Yin, X., & Zou, S. (2023). Alpha-ketoglutarate up-regulates autophagic activity in peri-implant environment and enhances dental implant osseointegration in osteoporotic mice. *Journal of clinical periodontology*, 50(5), 671–683. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13784>