

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 27/09/2027.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Bruno Luís Graciliano Silva

Influência de condições sistêmicas na resposta óssea a implantes com superfícies hidrofílica e hidrofóbica: avaliação mecânica e proteômica

Araraquara

2025



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Bruno Luís Graciliano Silva

Influência de condições sistêmicas na resposta óssea a implantes com superfícies hidrofílica e hidrofóbica: avaliação mecânica e proteômica

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara, para obtenção do título de Doutor em Odontologia, na área de Periodontia.

Orientadora: Profa. Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio.

Araraquara

2025

S586i

Silva, Bruno Luís Graciliano

Influência de condições sistêmicas na resposta óssea a implantes com superfícies hidrofílica e hidrofóbica : avaliação mecânica e proteômica / Bruno Luís Graciliano Silva. -- Araraquara, 2025
104 p. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientadora: Rosemary Adriana Chierici Marcantonio

1. Implantes dentários. 2. Obesidade. 3. Disfosfonatos. 4.
Osseointegração. I. Título.

Bruno Luís Graciliano Silva

Influência de condições sistêmicas na resposta óssea a implantes com superfícies hidrofílica e hidrofóbica: avaliação mecânica e proteômica

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutor em Odontologia

Presidente e orientadora: Profa. Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio – UNESP/FOAr.

2º Examinador: Profa. Dra. Andréia Bufalino – UNESP/FOAr.

3º Examinador: Prof. Dr. Estevam Augusto Bonfante – USP/USP.

4º Examinador: Prof. Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira – UFU/FO.

5º Examinador: Profa. Dra. Raquel Mantuanelli Scarel Caminaga – UNESP/FOAr.

6º Examinador: Prof. Dr. Enilson Antonio Sallum – UNICAMP/FOP.

7º Examinador: Profa. Dra. Daniela Bazan Palioto Bulle – USP/FORP.

Araraquara, 26 de setembro de 2025.

DADOS CURRICULARES

Bruno Luís Graciliano Silva

NASCIMENTO: 16 de setembro de 1996 – Araraquara – São Paulo – Brasil.

FILIAÇÃO: Eliane Perfeito da Silva
Marco Aurélio da Silva

2015/2019 – Curso de Graduação em Odontologia
Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2020/2022 – Curso de Pós-Graduação em Odontologia
Área de concentração: Periodontia.
Nível: Mestrado.
Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2022/2024 – Curso de Especialização em Implantodontia
Faculdade Herrero – Unidade de Pós-Graduação de Araraquara/SP

2023/2024 – Estágio de Doutorado Sanduíche no Exterior (CAPES-PRINT)
New York University – College of Dentistry, New York, USA.

2022/Atual – Curso de Pós-Graduação em Odontologia
Área de concentração: Periodontia.
Nível: Doutorado.
Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

Dedico este trabalho a Deus, fonte de força e inspiração, e a todos que, de maneira direta ou indireta, contribuíram para a concretização desta conquista.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, **Marco Aurélio da Silva e Eliane Perfeito da Silva**, que ao longo da vida sempre se dedicaram a me oferecer oportunidades que muitas vezes não tiveram, e que, inúmeras vezes, abriram mão de seus próprios sonhos para que eu pudesse realizar os meus. Sou profundamente grato por todas as vezes em que não me deixaram desistir diante dos obstáculos e por terem contribuído para que eu me tornasse a pessoa que sou hoje.

À minha irmã, **Ana Júlia Graciliano Silva**, que sempre esteve ao meu lado diante das adversidades, oferecendo apoio e incentivo ao longo de toda a jornada. Sou profundamente grato por seu companheirismo e amizade, sem os quais não teria sido possível chegar até aqui.

À minha namorada, **Júlia Noveli Espindola**, que surgiu em minha vida em tempos difíceis e tornou meus dias mais leves, dividindo o fardo da vida e me tornando um homem melhor a cada dia. Sou profundamente grato por seu amor, carinho e companheirismo, bem como por ter dado um novo propósito aos meus dias.

À minha orientadora, **Profa. Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio**, a quem acompanho e admiro desde a graduação. Sou profundamente grato pelos oito anos de orientação, que se estenderam não apenas às questões acadêmicas, mas também aos desafios do cotidiano. Agradeço pelas oportunidades que me concedeu e sinto orgulho em tê-la como minha maior referência profissional na Odontologia. Considero-me verdadeiramente abençoado por tê-la em meu caminho.

À toda família Marcantonio: ao **Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior**, expressei minha profunda gratidão pelas oportunidades que me foram concedidas e pela imensa generosidade demonstrada ao longo dos anos. Considero-o uma importante referência acadêmica e pessoal. À **Profa. Dra. Camila Chierici Marcantonio**, grande amiga durante a pós-graduação, agradeço pelos valiosos conselhos e pelo compartilhamento de conhecimentos, reconhecendo-a como uma referência profissional pela sua dedicação e comprometimento. Às **Professoras Carolina e Luíza Marcantonio**, manifesto minha sincera gratidão por toda a assistência prestada durante meu período de especialização.

À **Profa. Dra. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili**, que teve participação ativa no desenvolvimento do meu projeto de doutorado e esteve presente em toda a

minha trajetória na pós-graduação. Agradeço por todo o conhecimento compartilhado e por toda a ajuda prestada ao longo do mestrado e do doutorado.

Ao **Prof. Dr. Lukasz Witek**, manifesto minha profunda gratidão por ter aberto as portas de seu laboratório de biomateriais para a realização do meu estágio no exterior. Sou imensamente grato pela generosidade e pelo valioso conhecimento compartilhado durante esse período.

Aos companheiros de equipe ao longo da pós-graduação: **Felipe Eduardo Pinotti**, cuja amizade e dedicação me inspiraram a ingressar na periodontia e a trilhar o caminho da pós-graduação, sou profundamente grato; **Julio Cesar Sánchez-Puetate**, a quem considero um verdadeiro irmão, agradeço pelos inúmeros momentos compartilhados, seja em laboratórios, biotérios ou nas trilhas de bicicleta, desde o início da pandemia até a conclusão de seu doutorado; e **Karoline Bernardes do Nascimento**, grande amiga e companheira de jornada, manifesto minha sincera gratidão por todo o apoio e por ter dividido essa caminhada com entusiasmo e comprometimento. Também sou grato à querida amiga e referência profissional **Ísis de Fátima Balderrama**, que me auxiliou ativamente na viabilização do meu estágio no exterior.

Aos amigos e demais companheiros de pós-graduação: **Guilherme Luvisoto, Álvaro Pelegrin, Rafael Santos, Hamile Viotto, Maria Eduarda Lopes e Vitória Bonan**, expresso minha profunda gratidão por terem tornado a desafiadora experiência da pós-graduação mais leve e agradável. Agradeço pelo apoio nos diversos obstáculos enfrentados ao longo da jornada

Às amigadas cultivadas durante meu período de estágio no exterior: à **Edmara Tatiely Pedroso Bergamo**, à **Edisa de Oliveira Sousa** e à **Tamires Duarte Afonso Serdan**, que estiveram ao meu lado ao longo da trajetória na New York University, oferecendo suporte desde minha chegada até minha partida; e à **Marilene Castro**, com quem compartilhei moradia e pude contar nos momentos de maior dificuldade, sou profundamente grato pelo companheirismo e solidariedade.

Aos **funcionários da Faculdade de Odontologia de Araraquara**, que estiveram presentes ao longo de toda minha trajetória acadêmica desde a graduação, manifesto meu agradecimento por terem tornado a faculdade um ambiente acolhedor. Agradeço especialmente às funcionárias **Suleima Ferreira, Isabela Manzolli e Amanda Menezes**, com quem pude aprender e compartilhar a rotina laboratorial e clínica, assim como a todos os porteiros, colaboradores da

administração, manutenção, limpeza e demais setores, cuja dedicação é fundamental para o pleno funcionamento da instituição.

Acima de tudo e de todos, rendo profunda gratidão a **Deus**, que tem sido meu sustento inabalável ao longo de toda a minha vida. Agradeço pela família e pelos amigos que me concedeu, assim como por nunca ter deixado faltar o que me é necessário até o presente momento. Sou grato pelo alimento que nunca faltou sobre a mesa, pelo conforto provido nas horas de aflição, pela infinita misericórdia diante das minhas imperfeições, e também por todas as portas que sabiamente abriu e pelas que fechou em meu percurso.

À CAPES: O presente trabalho foi realizado com o apoio da **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** – Código de financiamento 001 e processo nº88887.675848/2022-00.

“Posso todas as coisas naquele que fortalece.”
Epístola do Apóstolo Paulo aos Filipenses*

*Filipenses 4:13 - BÍBLIA Sagrada. Tradução de João Ferreira de Almeida. Edição revista e corrigida na grafia simplificada. São Paulo: Geográfica Editora; 2008.

Silva BLG. Influência de condições sistêmicas na resposta óssea a implantes com superfícies hidrofílica e hidrofóbica: avaliação mecânica e proteômica [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2025.

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo avaliar as propriedades mecânicas do tecido ósseo peri-implantar adjacente a implantes dentários hidrofílicos e hidrofóbicos, bem como caracterizar o perfil proteômico do osso neoformado ao redor de implantes hidrofílicos, em modelo experimental de obesidade induzida e de terapia crônica com bisfosfonatos, nos períodos de 15 e 45 dias pós-implantação. As amostras analisadas foram obtidas a partir dos experimentos conduzidos por Silva et al. (2023) e Sánchez-Puetate et al. (2024). Após a indução das condições sistêmicas propostas, implantes hidrofílicos e hidrofóbicos foram instalados bilateralmente nas tíbias de ratos, permanecendo por um período de 15 ou 45 dias ($n = 8$ animais por grupo/superfície de implante/período). Decorrido o tempo experimental, os animais foram submetidos à eutanásia, e as amostras coletadas foram processadas para o teste de nanoindentação, e análises proteômica e imunohistoquímica (IHC). O teste de nanoindentação consistiu na realização de 30 indentações por espécime, utilizando perfil de carga com pico de 300 μN , taxa de carregamento de 60 $\mu\text{N/s}$, tempo de carregamento de 10 segundos e descarregamento de 2 segundos. A análise proteômica incluiu extração proteica, digestão enzimática e separação por nano cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS/MS). Os espectros obtidos foram processados por bioinformática utilizando a metodologia PSM (Peptide Spectrum Match) no software Proteome Discoverer 2.1, empregando o algoritmo SEQUEST contra o banco de dados UniProt para *Rattus norvegicus*. As análises de ontologia gênica (GO) e de enriquecimento funcional foram conduzidas na plataforma DAVID (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery), enquanto a determinação de abundância diferencial e a análise de interações proteína-proteína foram realizadas na plataforma STRING. A IHC foi empregada para confirmar a presença de proteínas previamente identificadas na análise proteômica. Os resultados obtidos indicaram ausência de diferenças estatisticamente significativas na dureza e no módulo de elasticidade do tecido ósseo peri-implantar entre os diferentes grupos experimentais, independentemente do tipo de superfície do implante, da condição sistêmica, ou do período experimental. Por outro lado, a análise proteômica revelou alterações relevantes no perfil proteico do osso adjacente a implantes hidrofílicos. A presença das proteínas histona H4, SPARC, colágeno, S100 e periostina foi corroborada pela IHC. Assim, os achados sugerem que, embora a obesidade induzida e a terapia crônica com bisfosfonatos possam promover alterações moleculares detectáveis no perfil proteico do tecido ósseo formado ao redor de implantes hidrofílicos, tais modificações não se traduzem em mudanças significativas nas propriedades mecânicas — dureza e módulo de elasticidade — do tecido analisado.

Palavras chave: Implantes dentários. Obesidade. Difosfonatos. Osseointegração.

Silva BLG. Influence of systemic conditions on bone response to implants with hydrophilic and hydrophobic surfaces: mechanical and proteomic evaluation [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2025.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the mechanical properties of peri-implant bone tissue adjacent to hydrophilic and hydrophobic dental implants, as well as to characterize the proteomic profile of newly formed bone around hydrophilic implants, in an experimental model of induced obesity and chronic bisphosphonate therapy, at 15- and 45-days post-implantation. The analyzed samples were obtained from experiments conducted by Silva et al. (2023) and Sánchez-Puetate et al. (2024). Following induction of the previously mentioned systemic conditions, hydrophilic and hydrophobic implants were bilaterally placed in the tibiae of rats and maintained for either 15 or 45 days (n = 8 animals per group/implant surface/period). At the end of each experimental period, the animals were euthanized, and the collected samples were processed for nanoindentation testing, proteomic analysis, and immunohistochemistry (IHC). The nanoindentation test consisted of 30 indentations per specimen, using a load profile with a peak load of 300 μ N, loading rate of 60 μ N/s, a 10-second loading period, and a 2-second unloading period. Proteomic analysis included protein extraction, enzymatic digestion, and separation by nano-liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The acquired spectra were processed using bioinformatics based on the Peptide Spectrum Match (PSM) methodology in Proteome Discoverer 2.1 software, employing the SEQUEST algorithm against the UniProt database for *Rattus norvegicus*. Gene Ontology (GO) and functional enrichment analyses were performed using the Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID), whereas differential abundance and protein–protein interaction analyses were conducted via the STRING platform. IHC was performed to confirm the presence of proteins previously identified in the proteomic analysis. Results showed no statistically significant differences in the hardness or elastic modulus of peri-implant bone tissue among the experimental groups, regardless of implant surface type, systemic condition, or experimental period. Conversely, proteomic analysis revealed relevant alterations in the protein profile of bone adjacent to hydrophilic implants. The presence of histone H4, SPARC, collagen, S100, and periostin proteins was confirmed by IHC. In conclusion, the findings suggest that, although induced obesity and chronic bisphosphonate therapy may cause detectable molecular changes in the proteomic profile of bone tissue formed around hydrophilic implants, these alterations do not result in significant modifications in the mechanical properties - hardness and elastic modulus - of the analyzed tissue.

Keywords: Dental implants. Obesity. Diphosphonates. Osseointegration.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 PROPOSIÇÃO	17
2.1 Objetivos Específicos	17
3 PUBLICAÇÕES	18
3.1 Publicação 1	18
3.2 Publicação 2	49
4 DISCUSSÃO	79
5 CONCLUSÃO	84
REFERÊNCIAS	85
APÊNDICE.....	90
ANEXO	104

1 INTRODUÇÃO

O uso de implantes dentais na odontologia passou por uma série de evoluções ao longo dos anos. A implantodontia tornou-se uma modalidade de tratamento amplamente utilizada na reabilitação de pacientes com edentulismo total e parcial, revelando significantes vantagens em relação às próteses fixas convencionais e próteses removíveis¹. A especialidade, antes vista como um tratamento experimental, já apresenta-se como uma segura opção reabilitadora, com a literatura documentando diversos estudos com 10 anos de acompanhamento que demonstram bons resultados a longo prazo com taxas de sucesso e sobrevivência acima de 95%¹⁻⁵. No entanto, para que esses bons resultados clínicos fossem alcançados, a comunidade científica buscou, e ainda busca, a elucidação dos eventos biológicos que sucedem a instalação de um implante dental, de forma a antecipar possíveis intercorrências e transpor determinados fatores de risco. Além disso, apesar das notórias mudanças que marcaram a evolução da implantodontia no decorrer das décadas, é irrevogável que a especialidade permanece fundamentalmente vinculada a um processo biológico amplamente abordado na literatura: a osseointegração.

Na publicação de 1983, Brånemark et al.⁶ descreveram que o conceito de osseointegração teve origem a partir de análises microscópicas da medula óssea da fíbula de coelhos. Esses estudos evidenciaram, inicialmente, uma estreita inter-relação circulatória entre o sistema vascular medular, o tecido ósseo e o tecido cartilaginoso. Já no início da década de 1960, com o intuito de investigar a possível resposta da medula e tecido ósseo à implantação de câmaras de titânio com formato de parafuso, Brånemark et al.⁶, pela primeira vez, sugeriram a possibilidade de existência da osseointegração, observando que as câmaras de titânio não podiam ser removidas do osso adjacente após a cicatrização tecidual. Em suas observações, os autores⁶ relatam que as “câmaras estavam inseparavelmente incorporadas ao tecido ósseo, o qual havia crescido dentro de pequenos espaços no titânio”. Brånemark et al.⁶ ainda afirmaram que, ao abordar a osseointegração de uma perspectiva clínica, é de suma importância que haja um adequado conhecimento sobre a capacidade reparadora e regenerativa dos tecidos moles e duros, objetivando alcançar uma maior previsibilidade da resposta tecidual à reposição dental. Adicionalmente os autores alegaram que, embora o extremo

cuidado no manuseamento tecidual (de tecidos moles e duros) durante o procedimento cirúrgico seja de fundamental importância para alcançar a osseointegração, a manutenção da mesma depende essencialmente de uma cuidadosa fase protética, demandando um frequente controle com possíveis ajustes oclusais⁶.

Dando continuidade às investigações prévias de Per-Ingvar Brånemark, Rickard Brånemark, seu filho, realizou uma revisão em 2001, onde explicava sobre a mudança recorrente na definição de osseointegração⁷. Originalmente o termo era definido como uma “conexão direta, estrutural e funcional, entre um osso vivo e organizado e a superfície de um implante em carga”^{7,p.176,tradução nossa}, afirmação, esta, feita em um estudo previamente publicado por Adell et al.⁸, do qual Per-Ingvar Brånemark também fez parte. No entanto, complementando a definição anteriormente citada, Brånemark et al.^{7,p.176,tradução nossa} sugeriram que um implante somente poderia ser considerado osseointegrado, quando “não houvesse movimento relativo progressivo entre o implante, e o osso com o qual está em contato direto”. Finalizando a discussão sobre a terminologia envolvendo a osseointegração, Brånemark et al.⁷ buscaram elucidar, de maneira prática, o verdadeiro significado da mesma, mencionando a afirmação de Worthington et al.⁹, a qual diz que “a osseointegração é um mecanismo de ancoragem através do qual componentes não-vitais podem ser confiavelmente e previsivelmente incorporados ao osso vivo, e que essa ancoragem pode, e deve, persistir sob condições normais de carga”^{7,p.176,tradução nossa}.

Com a consolidação da osseointegração como processo fundamental na reabilitação oral com implantes dentais, a implantodontia evoluiu consideravelmente no decorrer das décadas. Na década de 1990 houve uma mudança significativa nas tecnologias superficiais atreladas aos implantes, quando Buser et al.¹⁰ examinaram a influência de características superficiais sobre a aposição óssea em cinco diferentes superfícies de titânio. Neste estudo, os autores constataram que implantes revestidos com plasma de hidroxiapatita demonstraram uma maior extensão da interface osso-implante, porém, em contrapartida, também revelaram consistentes sinais de reabsorção; no que diz respeito aos implantes submetidos ao jateamento com partículas de grande dimensão (0,25 – 0,5 µm), sugeriu-se a existência de um efeito estimulante do ataque ácido com HCl/H₂SO₄ sobre a aposição óssea, tendo em vista que os implantes submetidos ao jateamento e ataque ácido (grupo SLA)

demonstraram um aumento de 60% do contato ósseo em relação aos implantes que foram submetidos somente ao jateamento (grupo SL)¹⁰.

Ainda buscando comparar implantes com diferentes tratamento superficiais, Zechner et al.¹¹ (2003) realizaram um estudo pré-clínico comparando histológica e histomorfométricamente implantes com superfícies anodicamente modificadas, superfícies maquinadas e implantes superficialmente revestidos com hidroxiapatita. A investigação, que foi conduzida em modelo animal (mini-porcos), demonstrou que implantes com superfícies anodicamente modificadas puderam fornecer taxas similares de contato osso-implante, se comparados a implantes revestidos com hidroxiapatita; além disso, também observaram que a porcentagem de contato osso-implante dos implantes de superfície maquinada foram significativamente menores em um período de 12 semanas.

Outra modificação superficial amplamente discutida na literatura, e que abrange alterações químicas em uma escala nanométrica é a adição da hidrofilicidade aos implantes. Buser et al.¹², em 2004, realizaram uma investigação onde buscavam comparar a aposição óssea recorrente ao redor de implantes submetidos somente ao tratamento superficial padrão (grupo SLA - jateamento com partículas de larga dimensão - 0,25 – 0,5 mm - e ataque ácido com HCl/H₂SO₄), e implantes de superfície modificada (grupo modSLA – mesmo jateamento e ataque ácido, mas enxaguados sob proteção de N₂ e imersos em solução isotônica de NaCl). De acordo com os resultados obtidos, os implantes pertencentes ao grupo modSLA demonstraram uma média de porcentagem de contato osso-implante significativamente maior, se comparada à média de valores percentuais obtidos nos implantes do grupo SLA nos períodos de cicatrização de 2 e 4 semanas (49,30 vs. 29,42%, com $p=0,017$ e 81,91 vs. 66,57%, com $p=0,011$, respectivamente). Observando o período de 8 semanas, não foram detectadas diferenças estatisticamente significantes, levando o grupo a concluir que implantes modSLA promoveram um aumento da aposição óssea em estágios iniciais da regeneração óssea. Discutindo os resultados obtidos, os autores adicionalmente sugerem que ao manter uma superfície de óxidos hidroxilados, a superfície modificada é capaz de aumentar a reatividade superficial à íons, aminoácidos, e proteínas no fluido tecidual¹².

Schwarz et al.¹³, em 2007, realizaram uma investigação com o intuito de avaliar o potencial de impacto de superfícies SLA modificadas na implantodontia.

Estas superfícies, por sua vez, contavam com um processamento conduzido em nitrogênio atmosférico, preservando-as quimicamente ativas e com propriedades hidrofílicas, e prevenindo a formação de uma camada passiva de hidrocarbonetos. Além disto, os componentes eram armazenados em uma solução de cloreto de sódio, objetivando manter suas propriedades¹³. Finalizando sua revisão, os autores sugeriram que os implantes de titânio com a superfície quimicamente modificada (ultra-hidrofílica) demonstraram um significativo potencial de aumentar a osseointegração e a aposição óssea em estágios iniciais, sendo de fundamental relevância na implantodontia¹³. Além disto, a equipe explica que os possíveis efeitos positivos da superfície hidrofílica sobre a regeneração óssea, podem estar atrelados a uma maior estabilização do coágulo sanguíneo¹³. Schwarz et al.¹⁴, em um novo estudo conduzido em 2009, investigaram o impacto do acréscimo da hidrofília à superfície de implantes dentais de titânio, observando, ao término da revisão, que as modificações superficiais apoiam a integração tecidual das peças de titânio ao tecido ósseo.

O estudo do impacto de diferentes tratamentos superficiais sobre a osseointegração, tornou-se um dos assuntos mais abordados na busca pelo aprimoramento do tratamento reabilitador com implantes dentais¹⁰⁻¹⁴. Alguns autores indicam que a superfície hidrofílica é capaz de acelerar a osseointegração^{15,16}, sendo uma importante ferramenta para transpor possíveis obstáculos encontrados na implantodontia, como, por exemplo, a presença de condições sistêmicas desfavoráveis. Acompanhando esta marcante evolução na reabilitação oral com implantes osseointegrados, a busca pela respectiva modalidade reabilitadora tem crescido exponencialmente, principalmente entre pacientes comprometidos sistemicamente¹⁷. Albandar et al.¹⁸ (2018) relatam uma série de desordens sistêmicas capazes de causar grandes impactos sobre a perda de tecido periodontal, e algumas destas condições são frequentemente encontradas em pacientes candidatos à instalação de implantes, como a obesidade, diabetes mellitus, osteoporose, bem como o uso de determinadas medicações que agem diretamente sobre o tecido ósseo. Além dos fatores intrínsecos ao implante propriamente dito, outra forma de superar o impacto negativo de desordens sistêmicas é através da identificação dos eventos biológicos potencialmente comprometidos durante a manifestação das mesmas, buscando-se a elucidação das discrepâncias existentes nos processos metabólicos e na qualidade/quantidade de seus produtos.

Dentre as desordens sistêmicas capazes de causar um impacto negativo sobre o tecido ósseo, a obesidade ainda é a condição que carece de maior aprofundamento literário. Enquanto alguns autores afirmam que índices de massa corporal (IMC) elevados exercem efeitos protetivos sobre o esqueleto¹⁹, outros alegam que a obesidade, caracterizada pelo alto IMC, é capaz de interferir sobre o metabolismo ósseo através de fatores mecânicos, hormonais e inflamatórios²⁰, e que a mesma é capaz de prejudicar a formação óssea peri-implantar²¹. Sabe-se que pacientes obesos apresentam maior risco de apresentar complicações metabólicas, como a hipertensão, diabetes mellitus tipo-2, doenças cardíacas e problemas renais^{22,23}. Além disto, a literatura indica uma associação da obesidade com a osteopenia e osteoporose, sugerindo um impacto negativo da desordem metabólica sobre a qualidade óssea^{22,24}.

Ainda falando sobre a obesidade, sugere-se que a mesma está intrínsecamente atrelada ao acúmulo excessivo e anormal de tecido adiposo²², o qual exerce um papel fundamental, como órgão endócrino, no armazenamento de energia e na composição corporal^{22,25}. Na presença de condições características de obesidade, o tecido adiposo exhibe alterações significativas na secreção de determinadas adipocinas e citocinas, causando um desequilíbrio metabólico^{22,26}. Uma dessas adipocinas relacionadas à obesidade é a leptina, também descrita como um hormônio peptídico que regula a saciedade (ingestão de alimentos) e a massa óssea, e que desempenha um importante papel na resposta pró-inflamatória, angiogênese e lipólise²⁷. Indivíduos que apresentam resistência leptínica apresentam uma redução substancial de sua saciedade, o que leva à uma maior ingestão de alimentos e, conseqüentemente, aumento do peso corporal²⁷. Lonnqvist et al.²⁸ (1995) sugerem que indivíduos obesos apresentam níveis elevados de leptina, e que a expressão alterada do respectivo hormônio peptídico e de seu receptor leva à resistência leptínica. Complementarmente, Chen e Armamento-Villareal²⁹ (2024) também indicam que a obesidade está relacionada a elevados níveis de leptina, e que a administração central da respectiva adipocina causa uma diminuição na formação óssea por ativação do sistema nervoso simpático. Os mesmos autores ainda sugerem que, mesmo possuindo uma densidade mineral óssea normal ou aumentada, indivíduos obesos apresentam um elevado risco de fraturas, sugerindo uma baixa qualidade óssea²⁹.

Outra adipocina que tem sua expressão alterada pela obesidade é a adiponectina, a qual apresenta-se subexpressa em indivíduos obesos^{29,30}. A respectiva adipocina exerce um papel crucial em diversos órgãos e sistemas, dentre eles os sistema cardiovascular, músculos, fígado, tecido adiposo, cérebro e ossos³¹. No que diz respeito ao tecido ósseo, sugere-se que a adiponectina, que é uma glicoproteína, induz a proliferação e diferenciação de osteoblastos através das vias adipoR1/JNK e adipoR1/p38-MAPK^{31,32}. Em contraste, outros autores indicam que a glicoproteína em questão pode inibir a diferenciação osteoblástica^{31,33-35}, e aumentar a proporção RANKL/OPG nos osteoblastos, o que favorece a osteoclastogênese e a reabsorção óssea^{31,36-38}. Nos osteoclastos a adiponectina pode agir em sua forma globular, mediando o aumento da apoptose da respectiva célula óssea, e a diminuição da proliferação de células precursoras de osteoclastos^{31, 39}.

Finalizando o aprofundamento sobre a obesidade, sugere-se que a mesma possui forte associação com o aumento do tamanho e volume dos adipócitos^{22,40}. A hipertrofia e hiperplasia das células adiposas, por sua vez, causa uma resposta inflamatória crônica de baixa intensidade, e as citocinas inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo aumentam a reabsorção óssea²². É amplamente reconhecido que a obesidade induz diversas alterações metabólicas no organismo humano. Em nível molecular, essas modificações podem resultar em um desequilíbrio na expressão e na liberação de citocinas, adipocinas e outros mediadores metabólicos, afetando negativamente múltiplas vias biológicas nas quais esses compostos desempenham papéis regulatórios.

Tendo em vista a ampla variedade de desordens sistêmicas capazes de causar um impacto negativo sobre o metabolismo ósseo, também é fundamental que seja feita a constatação das possíveis medicações utilizadas pelos pacientes no controle destas respectivas condições. Entre os medicamentos capazes de atuar sobre o tecido ósseo, destaca-se o uso da classe medicamentosa dos bisfosfonatos (bisphosphonate - BP). Estes fármacos são amplamente utilizados no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo através de um aumento na reabsorção tecidual, como no caso da osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia com malignidade e determinados tipos de câncer⁴¹⁻⁴³.

A literatura relata que os BP's, que podem ser definidos como um derivado quimicamente estável do pirofosfato inorgânico, são responsáveis pela promoção da apoptose de osteoclastos ativos durante a degradação do conteúdo mineral da

superfície óssea⁴⁴. Adicionalmente, sugere-se que os BP's causam uma redução do número de sítios de remodelação óssea com destruição óssea excessiva mediada por osteoclastos⁴⁵. A supressão da remodelação óssea induzida por bisfosfonatos, por sua vez, pode levar a uma melhora da resistência óssea (redução do risco de fratura), e também em melhorias na massa óssea, na mineralização e na arquitetura do tecido ósseo^{45,46}.

De acordo com Orozco e Maalouf⁴⁷ (2012), a principal propriedade farmacológica dos bisfosfonatos é a inibição da reabsorção óssea, a qual pode ser alcançada através de três vias: uma forte afinidade pelo mineral hidroxiapatita presente no osso; captação pelos osteoclastos durante o processo de reabsorção óssea; inibição da função osteoclástica ou indução da apoptose dessas células. Os autores ainda complementam sugerindo que a redução da reabsorção óssea causa uma melhora da densidade mineral óssea e, conseqüentemente, em uma diminuição nas taxas de fraturas⁴⁷. Secundariamente, a equipe indica que os bisfosfonatos também são capazes de reduzir a formação óssea, devido ao acoplamento fisiológico entre os processos de reabsorção e formação óssea que ocorrem nos sítios de remodelação⁴⁷.

No que diz respeito ao uso de BP's durante o tratamento reabilitador com implantes dentais, Sulaiman, Fadhl e Chrcanovic⁴⁸ (2023) sugerem que implantes instalados em indivíduos que fazem uso de bisfosfonatos apresentam maior probabilidade de falha em comparação com implantes colocados em pacientes que não fazem uso do respectivo fármaco antirreabsortivo. Em sua revisão sistemática seguida de meta-análise, Sulaiman, Fadhl e Chrcanovic⁴⁸ (2023) acrescentam que a ação dos BP's na inibição da atividade osteoclástica reduz significativamente a reabsorção óssea, comprometendo os processos de remodelação e renovação do tecido ósseo. A interferência anteriormente mencionada, por sua vez, pode dificultar a reparação de microfraturas e afetar negativamente a osseointegração de implantes dentários em indivíduos em uso dessa classe de medicamentos^{48,49}.

Embora os bisfosfonatos sejam reconhecidos mundialmente por seu papel fundamental no tratamentos de doenças ósseas, o uso da droga tem sido associado a determinadas condições patológicas, como a osteonecrose dos maxilares (osteonecrosis of the jaws - ONJ)⁴⁴. Em sua abordagem sobre os efeitos negativos dos bisfosfonatos, Shannon et al.⁵⁰ (2011) mencionam que a ONJ nada mais é do que a presença de tecido ósseo exposto e não cicatrizado na região maxilo-facial,

após oito semanas de identificação por um profissional da saúde. Os autores também afirmam que a administração intravenosa de BP's oferece maior risco de ONJ do que a administração por via oral⁵⁰, e que existem várias hipóteses que podem explicar a relação existente entre o uso de bisfosfonatos e a osteonecrose: inibição de osteoclastos ou depressão da angiogênese, levando a uma modificação dos vasos sanguíneos nos ossos maxilares e, conseqüentemente, a uma necrose avascular⁵⁰; e maior supressão da remodelação óssea, o que permite o acúmulo de microfraturas provenientes do dia-a-dia ou trauma⁵⁰.

Desta forma, tendo em vista a crescente demanda por reabilitações orais com implantes dentários, e também a elevada prevalência de desordens sistêmicas entre os candidatos à respectiva modalidade de tratamento, o presente estudo buscou investigar os possíveis impactos da obesidade e uso crônico de alendronato sobre os perfis proteicos associados à osseointegração de implantes de superfície hidrofílica. Além disto, a presente investigação também objetivou elucidar os possíveis efeitos das referidas desordens sistêmicas sobre as propriedades mecânicas do tecido ósseo formado ao redor de implantes hidrofílicos e hidrofóbicos.

5 CONCLUSÃO

A presente investigação sugere que não existem diferenças significativas na dureza e módulo de elasticidade do tecido ósseo peri-implantar de animais saudáveis, quando comparados com animais obesos, ou em uso crônico de alendronato de sódio. O estudo também aponta que as superfícies hidrofóbica e hidrofílica se comportam de maneira similar, não havendo diferenças estatisticamente significantes entre o módulo de elasticidade e a dureza do osso neoformado ao redor dos implantes.

Também sugere-se que a obesidade, bem como o uso crônico de alendronato de sódio, são capazes de interferir no perfil proteico do tecido ósseo peri-implantar, e que estas alterações, observadas através da ontologia de genes, podem ocasionar mudanças significativas nas vias biológicas atreladas ao metabolismo ósseo.

REFERÊNCIAS*

1. Buser D, Sennerby L, De Bruyn H. Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontol 2000*. 2017; 73(1): 7-21.
 2. Buser D, Janner SF, Wittneben JG, Bragger U, Ramseier CA, Salvi GE. 10-year survival and success rates of 511 titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a retrospective study in 303 partially edentulous patients. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012; 14(6): 839-851.
 3. Degidi M, Nardi D, Piattelli A. 10-year follow-up of immediately loaded implants with TiUnite porous anodized surface. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012; 14(6): 828-838.
 4. Fischer K, Stenberg T. Prospective 10-year cohort study based on a randomized controlled trial (RCT) on implant-supported full-arch maxillary prostheses. Part 1: sandblasted and acid-etched implants and mucosal tissue. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012; 14(6): 808-815.
 5. Gotfredsen K. A 10-year prospective study of single tooth implants placed in the anterior maxilla. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012; 14(1): 80-87.
 6. Branemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent*. 1983; 50(3): 399-410.
 7. Brånemark R, Brånemark PI, Rydevik B, Myers RR. Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation: A review. *J Rehabil Res Dev*. 2001; 38(2): 175-181.
 8. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI. A 15-Year Study of Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Maxillof*. 1981; 10(6): 387-416.
 9. Worthington P. History, development, and current status of osseointegration as revealed by experience in craniomaxillofacial surgery. *Osseointegration in Skeletal Reconstruction and Joint Replacement*. 1997; 25-44.
 10. 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.
 11. Zechner W, Tangl S, Furst G, Tepper G, Thams U, Mailath G et al. Osseous healing characteristics of three different implant types. *Clin Oral Implants Res*. 2003; 14(2): 150-157.
 12. Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL et al. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res*. 2004; 83(7): 529-533.
-

13. Schwarz F, Herten M, Wieland M, Dard M, Becker J. Chemically modified, ultra-hydrophilic titanium implant surfaces. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2007; 11(1): 11-17.
14. Schwarz F, Wieland M, Schwartz Z, Zhao G, Rupp F, Geis-Gerstorfer J et al. Potential of chemically modified hydrophilic surface characteristics to support tissue integration of titanium dental implants. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009; 88(2): 544-557.
15. Rupp F, Liang L, Geis-Gerstorfer J, Scheideler L, Huttig F. Surface characteristics of dental implants: a review. *Dent Mater.* 2018; 34(1): 40-57.
16. Pinotti FE, Aron MAT, Oliveira G, Junior EM, Marcantonio RAC. Implants with hydrophilic surfaces equalize the osseointegration of implants in normo- and hyperglycaemic rats. *Braz Dent J.* 2022; 33(6): 71-77.
17. Aghaloo T, Pi-Anfruns J, Moshaverinia A, Sim D, Grogan T, Hadaya D et al. The effects of systemic diseases and medications on implant osseointegration: a systematic review. *Int J Oral Max Impl.* 2019; 34: S35-S49.
18. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol.* 2018; 89 Suppl 1: S183-S203.
19. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005; 16(11): 1330-1338.
20. Lopez-Gomez JJ, Perez Castrillon JL, de Luis Roman DA. Impact of obesity on bone metabolism. *Endocrinol Nutr.* 2016; 63(10): 551-559.
21. Coelho PG, Pippenger B, Tovar N, Koopmans SJ, Plana NM, Graves DT et al. Effect of obesity or metabolic syndrome and diabetes on osseointegration of dental implants in a miniature swine model: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018; 76(8): 1677-1687.
22. Zhao P, Xu A, Leung WK. Obesity, bone loss, and periodontitis: the interlink. *Biomolecules.* 2022; 12(7).
23. Pedersen SD. Metabolic complications of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013; 27(2): 179-193.
24. Devlin MJ, Rosen CJ. The bone-fat interface: basic and clinical implications of marrow adiposity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(2): 141-147.
25. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6): 2548-2556.
26. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 314(1): 1-16.

27. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 585887.
28. Lonqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med*. 1995; 1(9): 950-953.
29. Chen R, Armamento-Villareal R. Obesity and Skeletal Fragility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; 109(2): e466-e477.
30. Vega GL, Grundy SM. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J Obes*. 2013; 2013: 409679.
31. Pal China S, Sanyal S, Chattopadhyay N. Adiponectin signaling and its role in bone metabolism. *Cytokine*. 2018; 112: 116-131.
32. Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, Xie H, Zhou HD, Wu XP et al. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res*. 2005; 309(1): 99-109.
33. Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem*. 2006; 99(1): 196-208.
34. Liu LF, Shen WJ, Zhang ZH, Wang LJ, Kraemer FB. Adipocytes decrease Runx2 expression in osteoblastic cells: roles of PPARgamma and adiponectin. *J Cell Physiol*. 2010; 225(3): 837-845.
35. Abbott MJ, Roth TM, Ho L, Wang L, O'Carroll D, Nissenson RA. Negative skeletal effects of locally produced adiponectin. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0134290.
36. Pacheco-Pantoja EL, Fraser WD, Wilson PJ, Gallagher JA. Differential effects of adiponectin in osteoblast-like cells. *J Recept Signal Transduct Res*. 2014; 34(5): 351-360.
37. Luo XH, Guo LJ, Xie H, Yuan LQ, Wu XP, Zhou HD et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res*. 2006; 21(10): 1648-1656.
38. Wang QP, Yang L, Li XP, Xie H, Liao EY, Wang M et al. Effects of 17beta-estradiol on adiponectin regulation of the expression of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand. *Bone*. 2012; 51(3): 515-523.
39. Tu Q, Zhang J, Dong LQ, Saunders E, Luo E, Tang J et al. Adiponectin inhibits osteoclastogenesis and bone resorption via APPL1-mediated suppression of Akt1. *J Biol Chem*. 2011; 286(14): 12542-12553.
40. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021; 320(3): C375-C391.

41. de-Freitas NR, Lima LB, de-Moura MB, Veloso-Guedes CC, Simamoto-Junior PC, de-Magalhaes D. Bisphosphonate treatment and dental implants: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016; 21(5): e644-651.
42. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009; 20 Suppl 4: 87-95.
43. Shabestari GO, Shayesteh YS, Khojasteh A, Alikhasi M, Moslemi N, Aminian A et al. Implant placement in patients with oral bisphosphonate therapy: a case series. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2010; 12(3): 175-180.
44. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(9): 1032-1045.
45. Reszka AA, Rodan GA. Mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep*. 2003; 1(2): 45-52.
46. Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med*. 2002; 2(6): 571-577.
47. Orozco C, Maalouf NM. Safety of bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012; 38(4): 681-705.
48. Sulaiman N, Fadhul F, Chrcanovic BR. Bisphosphonates and dental implants: a systematic review and meta-analysis. *Materials (Basel)*. 2023; 16(18).
49. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res*. 2000; 15(4): 613-620.
50. Shannon J, Shannon J, Modelevsky S, Grippo AA. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59(12): 2350-2355.
51. Oyen ML, Cook RF. A practical guide for analysis of nanoindentation data. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2009; 2(4): 396-407.
52. Zhang Y, Lawn BR. Evaluating dental zirconia. *Dent Mater*. 2019; 35(1): 15-23.
53. Tovar N, Witek L, Atria P, Sobieraj M, Bowers M, Lopez CD et al. Form and functional repair of long bone using 3D-printed bioactive scaffolds. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018; 12(9): 1986-1999.
54. Lewis G, Nyman JS. The use of nanoindentation for characterizing the properties of mineralized hard tissues: state-of-the art review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008; 87(1): 286-301.

55. Silva BLG, Sanchez-Puetate JC, Pinotti FE, Marcantonio CC, Pedroso GG, Junior EM et al. Influence of obesity on osseointegration of implants with different surface treatments: a preclinical study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2023; 25(5): 919-928.
56. Sanchez-Puetate JC, Silva BLG, Pinotti FE, Marcantonio CC, de Oliveira G, Junior EM et al. Assessing bone formation on hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in a murine model treated with bisphosphonates. *Clin Oral Investig*. 2024; 28(1): 89.
57. Aslam B, Basit M, Nisar MA, Khurshid M, Rasool MH. Proteomics: Technologies and Their Applications. *J Chromatogr Sci*. 2017; 55(2): 182-196.
58. Turner BM. Histone H4, the cell cycle and a question of integrity. *Bioessays*. 1995; 17(12): 1013-1015.
59. Bab I, Smith E, Gavish H, Attar-Namdar M, Chorev M, Chen YC et al. Biosynthesis of osteogenic growth peptide via alternative translational initiation at AUG85 of histone H4 mRNA. *J Biol Chem*. 1999; 274(20): 14474-14481.
60. Hatori T, Maeda T, Suzuki A, Takahashi K, Kato Y. SPARC is a decoy counterpart for c-Fos and is associated with osteoblastic differentiation of bone marrow stromal cells by inhibiting adipogenesis. *Mol Med Rep*. 2023; 27(2).
61. Zhu YS, Mo TT, Jiang C, Zhang JN. Osteonectin bidirectionally regulates osteoblast mineralization. *J Orthop Surg Res*. 2023; 18(1): 761.
62. Cobo T, Vilorio CG, Solares L, Fontanil T, Gonzalez-Chamorro E, De Carlos F et al. Role of periostin in adhesion and migration of bone remodeling cells. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0147837.
63. Horiuchi K, Amizuka N, Takeshita S, Takamatsu H, Katsuura M, Ozawa H et al. Identification and characterization of a novel protein, periostin, with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor beta. *J Bone Miner Res*. 1999; 14(7): 1239-1249.
64. Yuan C, Li J. Research progress of periostin and osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1356297.
65. Adams SL. Collagen gene expression. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1989; 1(3): 161-168.
66. Ferreira AM, Gentile P, Chiono V, Ciardelli G. Collagen for bone tissue regeneration. *Acta Biomater*. 2012; 8(9): 3191-3200.