

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 24/02/2028



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

ELISA MARA DE ABREU FURQUIM

**Investigação *in vivo* de um filme de quitosana-sinvastatina sobre a
superfície do titânio: avaliação do potencial bioativo em sítio
inflamado**

Araçatuba – SP

2026

ELISA MARA DE ABREU FURQUIM

**Investigação *in vivo* de um filme de quitosana-sinvastatina sobre a
superfície do titânio: avaliação do potencial bioativo em sítio
inflamado**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista
(UNESP), Faculdade de Odontologia de
Araçatuba, para obtenção do título de Doutora em
Odontologia.

Área de concentração Periodontia

Orientador: Prof. Dr. Juliano Milanezi de Almeida
Coorientadora: Profa. Dra. Mariza Akemi
Matsumoto
Coorientadora: Profa. Dra. Diana Gabriela de
Sousa Soares

Araçatuba – SP

2026

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

F989i Furquim, Elisa Mara de Abreu.
Investigação in vivo de um filme de quitosana-sinvastatina sobre a superfície do titânio: avaliação do potencial bioativo em sítio inflamado / Elisa Mara de Abreu Furquim. – Araçatuba, 2026
84 f. : il. ; tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba
Orientador: Prof. Juliano Milanezi de Almeida
Coorientadora: Profa. Mariza Akemi Matsumoto
Coorientadora: Profa. Diana Gabriela de Sousa Soares

1. Osseointegração 2. Periodontite 3. Implantes dentários
4. Quitosana 5. Sinvastatina I.T.

Black D6
CDD 617.64

Dedico este trabalho aos meus pais, *Vânia e Urias*, razões do meu viver e meus melhores amigos. Por abdicarem de suas vidas e sonhos em prol dos meus sonhos e dos meus irmãos, por lutarem todos os dias com garra e determinação para proporcionarem a nós o que há de melhor. Por serem presentes mesmo com toda distância física sempre oferecendo amor e carinho. Serei eternamente grata diante da grandeza do amor que me transmitem, por me compreenderem em meio a tantas incompreensões, viverem os meus problemas, medos e inseguranças como seus, sonharem meus sonhos e se felicitarem imensamente com minhas felicidades. São os meus maiores exemplos de fortaleza e luta. Obrigada por terem me transmitido valores e princípios genuínos. Os senhores são o que eu tenho de mais valioso na vida, são os motivos dos meus sorrisos e o amor mais sincero que existe, aos senhores minha eterna gratidão.

Aos meus irmãos, **Taynara, Ynara e Junior**, por serem a extensão dos meus pais e o laço mais verdadeiro e puro de amizade e cumplicidade. Agradeço por caminharem junto a mim desde a infância com as nossas brincadeiras até a vida adulta, onde sonhamos juntos e por serem abrigo em situações difíceis e compartilharem comigo das felicidades que nos foram presenteadas. Sou privilegiada por ter recebido os melhores presentes dos nossos pais: vocês. Obrigada por uma vida inteira de irmandade e amor.

A memória do meu Avô padrinho e Avó Madrinha, **Oswaldo e Geni**, por todo amor e valores que me dedicaram em vida, por sempre acreditarem na educação, honestidade, humildade, generosidade e trabalho, transmitindo reais valores a todos nós. Pelo abraço de despedida quando fui estudar fora de casa e por falarem para eu sempre correr atrás dos meus sonhos, a saudade é gigante, mas o amor é eterno. Tenho certeza de que estão orgulhosos da caminhada da Família Furquim e que a conclusão desta etapa também seria de muita felicidade e orgulho para vocês.

AGRADECIMENTOS

A *Deus*, por ter me guiado e abençoado os meus passos até aqui. Por ter me dado força, resiliência, paciência, coragem sabedoria para trilhar este caminho e por ter me reerguido em momentos de tristeza, desânimo e fragilidade e ter me dado força para enfrentar os desafios e adversidades quando eu mesma achei que não ia conseguir atravessar a turbulência e escuridão, o Senhor segurou minha mão, iluminou minha mente e me colocou de pé para seguir em frente. Obrigada, Pai, por ter me abençoado e por me permitir concluir esta etapa da minha vida. Obrigada por ter iluminado esta fase e esta jornada com pessoas queridas, momentos inesquecíveis e aprendizados únicos, que me transformaram e me fizeram evoluir como pessoa e profissional.

Ao meu orientador, *Professor. Dr. Juliano Milanezi de Almeida*, por ter me acolhido na Periodontia e na pós-graduação com generosidade, atenção e cuidado desde o primeiro momento. Sua confiança, apoio e incentivo foram fundamentais para que eu concluísse o doutorado e tivesse forças para superar cada desafio ao longo dessa trajetória. Sou eternamente grata por ter acreditado em mim, muitas vezes até mais do que eu mesma, e por me ensinar a enxergar crescimento mesmo nas fases mais difíceis. Obrigada por cada conversa, por cada orientação, por ouvir meus desabafos, por sua postura sempre solícita e empática, e por me fazer sentir segura e amparada em todos os momentos. A relação de respeito, confiança e amizade que construímos é uma das maiores conquistas que levo desta caminhada. Seu jeito leve, humilde, sereno e alegre transformou o ambiente de trabalho em um espaço de aprendizado, parceria e felicidade. O senhor é um profissional admirável e completo: um professor dedicado e inspirador, um pesquisador comprometido e criterioso, e um clínico ético e exemplar. Conviver e aprender com o senhor é um privilégio e uma oportunidade única. Sempre lhe digo que, se eu conseguir ser ao menos metade do que o senhor representa para mim, já me sentirei realizada profissionalmente. O senhor é minha referência, minha inspiração e meu exemplo. Tenho imenso orgulho de ter sido sua orientanda. Minha admiração é profunda e minha gratidão eterna. Esta conquista também é sua, pois carrega sua orientação, seus ensinamentos e sua confiança. Obrigada por cada oportunidade de crescimento que me proporcionou. Que nosso vínculo permaneça por muitos anos. É uma honra trabalhar ao seu lado, fazer parte do seu grupo de pesquisa e, acima de tudo, cultivar sua amizade.

À minha coorientadora, *Professora. Dra. Mariza Akemi Matsumoto*, que foi minha primeira inspiração na pesquisa e na docência. Um exemplo de professora, pesquisadora e mulher. Admiro e respeito a forma como a senhora conduz seus trabalhos, com muita

competência, honestidade, responsabilidade e amor. Admiro a mulher de fé e de coração bondoso que é, e como transmite conhecimento e cuida dos seus com tanto carinho e luz. Tive a honra, a sorte e o privilégio de ser sua primeira aula de iniciação científica na FOA, oportunidade a qual serei extremamente grata, pois sem sua orientação, ensinamentos, suporte e ajuda não teria chegado até aqui. A senhora foi essencial e muito importante durante a minha trajetória. Esteve presente durante o meu mestrado e doutorado, sempre disposta a me ajudar e auxiliar em qual fosse a etapa, além disto criamos um laço de amizade que é um presente na minha vida. Poder contar com você nessa caminhada é uma benção divina, serei eternamente grata por ter acreditado em mim lá em 2014 e não ter soltado minha mão até hoje, sempre disposta a me acolher e amparar. Agradeço a Deus por ter te colocado na minha vida e por todos os momentos que compartilhamos. Que possamos manter esse laço de respeito, admiração e amizade por muitos anos. Minha eterna e respeitosa gratidão por tudo que fez por mim e por tudo que representa na minha vida.

À minha coorientadora, **Professora Dra. Diana Gabriela dos Passos**, uma verdadeira entusiasta pela pesquisa. Que privilégio tê-la como coorientadora. Fui recebida em seu laboratório com muito carinho e respeito. Oportunidade a qual me proporcionou executar parte desta pesquisa. Minha eterna gratidão pela confiança, acolhimento e prontidão em me auxiliar e orientar. Minha respeitosa admiração e gratidão.

Ao **Professor Dr. Francisley Ávila Souza**, pela disponibilidade e gentileza em aceitar o convite para compor a banca avaliadora da minha tese de doutorado. Sou profundamente grata pela maneira respeitosa e atenciosa com que sempre me tratou, desde os tempos da graduação até a pós-graduação. Nossa aproximação ocorreu durante o período de internacionalização, uma oportunidade que se concretizou graças à sua confiança em meu potencial e ao seu apoio para que eu pudesse representar nosso programa de pós-graduação e a rede de pesquisa no exterior. Sua disposição e empenho foram fundamentais para que o sonho do doutorado sanduíche se tornasse realidade, pelo que lhe deixo meu sincero e permanente agradecimento. Sempre solícito, contribuiu de forma generosa ao disponibilizar materiais e equipamentos essenciais para a realização desta pesquisa. Agradeço imensamente pela parceria, apoio e confiança. O senhor é um exemplo de professor e pesquisador, e tem minha profunda admiração e respeito.

Ao **Professor Dr. Edilson Ervolino**, pelo auxílio incansável e pelos ensinamentos valiosos que me dedicou ao longo destes anos de pós-graduação. Sempre estive disposto a me ajudar, aconselhar e orientar, seja nas dúvidas histológicas, metodológicas ou de imunohistoquímica, mas também oferecendo apoio e amizade diante dos desafios que enfrentei,

sempre pronto a escutar e aconselhar. Agradeço por todo o apoio, cuidado e atenção dedicados a mim nesses anos. Considero-o um grande amigo e tenho imensa gratidão pela oportunidade de conviver com o senhor e pelo papel fundamental que desempenha em minha formação. É um exemplo e uma inspiração como professor e pesquisador. Quando penso em didática, lembro-me até hoje de suas aulas na graduação e da maneira leve, clara e acessível com que transmitia seu conhecimento a nós, alunos. Que eu possa me tornar ao menos um terço do professor ímpar que o senhor é. Admiro profundamente a forma como conduz suas atividades, sempre com um sorriso no rosto, humildade e simplicidade. Agradeço também por sua constante disponibilidade em compartilhar o seu laboratório e por estar sempre pronto para nos auxiliar, sua colaboração foi peça fundamental para a conclusão deste trabalho. Meu sincero agradecimento pela prontidão e por aceitar compor a banca avaliadora da minha tese de doutorado e fazer parte deste momento tão especial. Minha eterna gratidão.

Ao **Professor Dr. Rogério Moraes de Castilho**, agradeço, primeiramente, por ter respondido ao meu e-mail quando o procurei com o intuito de realizar o doutorado sanduíche. O senhor não me conhecia e não tinha qualquer indicação a meu respeito, mas, ainda assim, acreditou no meu potencial e na minha capacidade. Veio até Araçatuba para nos conhecer e tornou possível o sonho de realizar o doutorado sanduíche na University of Michigan. Serei eternamente grata por ter me recebido com tanto carinho, hospitalidade e atenção. Essa experiência foi singular e essencial para o meu crescimento pessoal e profissional. Fazer parte do seu laboratório foi algo único e extremamente importante; foram inúmeros conhecimentos e aprendizados compartilhados, que me transformaram como pessoa e pesquisadora. Tenho profunda admiração por sua inteligência, competência e responsabilidade com a pesquisa. Cada reunião que fazíamos para discutir metodologias era um momento de grande aprendizado e crescimento para mim. Guardo com carinho uma frase que o senhor sempre dizia: “Mas qual é a pergunta?”, que despertava meu senso crítico e me desafiava a buscar o conhecimento com mais profundidade. Agradeço também pela oportunidade de realizar parte deste trabalho (primeiro capítulo) em seu laboratório, bem como por todo o apoio e suporte oferecidos para que minha pesquisa fosse concretizada. Obrigada por ter acreditado nas minhas ideias e no meu trabalho. Sou igualmente grata por sua disponibilidade em participar deste momento como membro da banca avaliadora. Tê-lo comigo neste dia é muito especial. Minha eterna gratidão.

Ao **Professor Dr. Danilo Lazarri Ciotti**, pela disponibilidade e gentileza em aceitar o convite para compor a banca avaliadora da minha tese de doutorado. Agradeço por ter me recebido e acolhido na especialização em Periodontia da São Leopoldo Mandic com tanto

carinho e hospitalidade. Obrigada por ter me olhado com empatia e humanidade e, mesmo sem me conhecer profundamente, ter estendido a mão em um dos momentos mais difíceis que enfrentei. Sou grata por tamanho cuidado e generosidade. É um privilégio tê-lo como professor. Admiro seu trabalho e seu posicionamento clínico na Periodontia. Agradeço por cada aula ministrada e por cada ensinamento compartilhado; o senhor é uma inspiração para mim e contribui ativamente para a minha formação. Tenho certeza de que ainda compartilharemos inúmeros momentos e aprendizados. Creio que este seja o início de uma grande parceria e amizade. Obrigada por tudo.

À **Prof. Dra. Roberta Okamoto**, por ter me recebido no meu primeiro ano no Departamento de Ciências Básicas, com o privilégio de acompanhar o seu trabalho maravilhoso e ter me indicado à aluna de Iniciação para Prof. Mariza, sendo uma peça fundamental para minha jornada. Obrigada por compor à minha banca do Exame Geral de Qualificação do doutorado, contribuindo com toda sua capacidade para minha formação. Obrigada pela forma carinhosa que sempre me tratou, sempre me acolhendo com um sorriso. É uma inspiração de pesquisadora para mim, muita admiração e carinho pela senhora.

Aos **membros suplentes da banca avaliadora** que se disponibilizaram a contribuir com esta etapa e trabalho.

À **Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP**, na pessoa do seu Diretor, Prof. Titular Alberto Carlos Botazzo Delbem, pela oportunidade de realização da graduação, do curso do mestrado e do curso de doutorado.

Ao programa de **Pós-Graduação em Odontologia**, na pessoa de seu coordenador, Prof. Titular Roberta Okamoto, pela oportunidade de fazer parte de um programa de excelência, pela formação ímpar e por ter me permitido a realização do Doutorado Sanduíche.

À **University of Michigan, School of Dentistry**, na pessoa de seu diretor, Prof. Dr. Jacques Eduardo Nor, pela oportunidade única de realizar o Doutorado Sanduíche em uma das faculdades de Odontologia mais reconhecidas e renomadas do mundo, pela sua excelência em pesquisa e ensino.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)**, - Código de Financiamento 001, pela concessão de bolsa de Doutorado Sanduíche (Processo

nº 88887.839129/2023-00) e pelas concessão de bolsa de Doutorado na Instituição (Processos nº 88887.183806/2025-00; nº 88887.674215/2022-00; nº 88887.991538/2024-00)

Ao *Castilho Lab (Laboratory of Epithelial Biology)*, em nome do Prof. Dr Rogério Moraes de Castilho e Profa. Cristiane H. Squarize, por terem me recebido com tamanha hospitalidade no laboratório e na University of Michigan. Por terem acreditado no meu trabalho e terem me dado uma oportunidade única para o meu desenvolvimento profissional e pessoal. Pela possibilidade de realização do capítulo 1 desta tese. Por toda orientação, ensinamentos, apoio, suporte, disponibilidade e paciência que me dedicaram. Por terem permitido que eu aprendesse inúmeras metodologias e fizesse parte da rotina de trabalhos da equipe. Foi um ano de muito aprendizado e crescimento. Desde do primeiro dia fui recebida com muito carinho e cuidado, lembro com muito carinho de cada labmeeting e como evolui e amadureci com essa experiência. Levo no coração com muita gratidão os gestos de carinho, valorização e respeito que recebi estando no laboratório, como o bolo surpresa de aniversário e de um almoço de despedida. Meu sincero muito obrigada por tamanha oportunidade e por fazerem parte essencial dessa história e da realização de um sonho. Aos colegas de trabalho e amigos do Castilho Lab: Juliana, Caio, Mariana, Letícia, Gustavo, Khalil, Paulo, Carol, Ana, Lucas, Drew pela parceria, aprendizado, bom convívio e momentos compartilhados dentro e fora do laboratório.

Ao nosso grupo de pesquisa, *Núcleo de Estudos e Pesquisas em Periodontia e Implantodontia-NEPPI*, pelo trabalho em equipe realizado pelos alunos de iniciação científica, pelos alunos de pós-graduação e coordenado pelo Prof. Juliano, para que todas as pesquisas sejam executadas e concluídas, em especial a ajuda e comprometimento do grupo para realização deste trabalho. Além disto, meu agradecimento pela amizade e convívio com cada um de vocês. Foi um privilégio fazer parte deste grupo. Minha respeitosa gratidão.

Ao *Laboratório de Cultura Celular e Engenharia de Tecidos (LACET)* da Faculdade de Odontologia de Bauru, USP, em especial à pós-doc Priscilla Toninato Alves de Toledo, por ter me recepcionado com tanto acolhimento e prontidão. Por ter me auxiliado e orientado na confecção dos filmes de quitosana e sinvastatina utilizados nesta pesquisa.

Ao *Laboratório Multiusuário da FOA-UNESP e à FINEP* (FINEP/CT-infraconvênio FINEP: 01.12.0530.00- PROINFRA 01/2011) pela disponibilidade e parceria na utilização do equipamento de Microtomografia Computadorizada SkyScan 1272.

Ao *Laboratório de Histologia e imunohistoquímica* coordenado pelo Prof. Dr. Edilson Ervolino, pela prontidão e disponibilidade para realização dos procedimentos de

imunohistoquímica desta pesquisa. Agradeço por sempre disponibilizar seu laboratório e ensinamentos para realização das nossas pesquisas. Além disto, agradeço por cada ensinamento compartilhado, por nos orientar e guiar com tamanho cuidado, zelo e didática. Obrigada pela oportunidade de aprender imunohistoquímica em um laboratório de referência.

À empresa **DSP Biomedical** pelo fornecimento dos discos de titânio e os implantes de que foram utilizados nessa pesquisa.

Aos **meus colegas e amigos de pós-graduação: Ester, Ruan, Otávio, Gabriela e Fiorin** Sem vocês eu não teria executado e nem concluído este projeto. Vocês fazem parte desta história e vitória. Foram peças essenciais para execução desta pesquisa, com auxílio incansável na fase experimental, não medindo esforços para que tudo ocorresse da melhor forma, ficando até de madrugada comigo para finalização do experimento e todos com um sorriso no rosto. Serei eternamente grata. Não teria conseguido chegar até aqui sem a parceria e comprometimento de todos vocês. Além disto, também foram suporte emocional e grandes amigos nesta etapa. Sempre dispostos a me escutar e oferecer um abraço amigo. Foi um privilégio e sorte grande conviver com vocês. Levarei vocês comigo no coração.

À **Ester Santos**, um agradecimento carinhoso pela amizade e parceria. Por ter sido amparo e porto seguro nessa fase e sempre solícita e disposta a me ajudar. Meu eterno muito obrigada. Espero que nossa amizade permaneça por muitos anos.

Aos **Professores e amigos de pós-graduação, Henrique Rinald Matheus e Luiz Guilherme e Fiorin**, meu agradecimento especial e respeitoso por terem me recebido com tanto carinho na Periodontia e no grupo de pesquisa, por terem me ensinado metodologias e compartilhado conhecimentos durante estes anos na pós-graduação. Obrigada por toda contribuição na minha formação e pela parceria e amizade ao longo desses anos.

À **Natália Sanches**, pela tamanha empatia, comprometimento e disponibilidade que se propôs a me ensinar sobre todos os softwares e etapas da análise microtomográfica. Minha eterna gratidão por sua bondade e generosidade em compartilhar e ensinar.

Aos **amigos de Michigan, Alex, Juliana, Joyce, Morgana, Rafael, Gui, Mari Bitu, Gustavo e Pedro**, por terem sido amparo, lar e família para mim no ano do intercâmbio. Eu nunca me senti sozinha e desamparada, vocês sempre estavam lá para me ajudar, acolher e cuidar. Me senti muito amada e valorizada por vocês. A amizade de vocês é um presente. Minha eterna gratidão.

Em especial, deixo meu agradecimento ao **Alex**, agora Professor Alexandre Henrique dos Reis Prado, por ter dividido não apenas apartamento e casa comigo, mas a vida, os desafios e os sonhos durante o doutorado sanduíche. Você cuidou de mim como um irmão cuida de uma irmã, com zelo, presença e amor. Nunca imaginei que encontraria alguém tão incrível, genuíno e bondoso para viver essa experiência ao meu lado. Você tornou tudo mais leve, mais seguro e infinitamente mais especial. Nos dias de incerteza, foi apoio; nos dias difíceis, foi força; e, nos dias felizes, foi parceria. Posso dizer, com toda convicção, que ganhei um irmão para a vida inteira e esse é, sem dúvida, um dos maiores presentes que o intercâmbio me deu. Obrigada por nunca soltar a minha mão. Sua amizade é um privilégio e viver tudo isso com você foi um presente divino. Eu te amo imensamente. E, por meio da sua amizade, ganhei outro grande presente: o **Rider**. Ao seu lado, ele foi amparo, cuidado e família justamente na fase mais difícil que enfrentei. Quando eu não tinha forças para me levantar, vocês estavam ali, me sustentando com amor, paciência e carinho. Há gestos que não cabem em palavras, apenas no coração, e o que vocês fizeram por mim é exatamente assim. Levarei para sempre comigo essa gratidão imensa e todo o amor que sinto por vocês.

Em especial, meu agradecimento à **Juliana**, por desde da primeira conversa ter me ajudado e auxiliado em tudo que precisei para o intercâmbio. Mesmo sem nos conhecermos pessoalmente você foi carinhosa e cuidadosa em cada mensagem. Você foi me buscar na rodoviária e me recebeu na sua casa, sem saber quem eu era, mas com um cuidado e carinho imensuráveis, que já parecia que nos conhecíamos há anos. Desse dia em diante foi o começo de uma linda amizade e que desejo levar para uma vida toda. Obrigada por ter sido amparo e riso fácil, minha eterna gratidão por cada conversa e conselho compartilhados e por ter sido um anjo que apareceu na minha vida para somar e iluminar. Amo você.

Aos meus amigos de Araçatuba, **João Paulo, Lucas, Ana Cláudia e Yudi**, minha eterna gratidão por terem sido família e lar aqui em Araçatuba nesses anos de pós-graduação, oferecendo um ombro amigo e uma companhia nos dias alegres e tristes. Levarei vocês comigo para sempre. Um agradecimento especial ao **Lucas**, por me socorrer e auxiliar na formatação deste trabalho, sem você, eu não teria conseguido, te amo. Em especial, meu agradecimento à **Ana Cláudia**, por ter me dado as mãos nesta jornada de pós-graduação, criamos uma relação de respeito, carinho, irmandade e amizade. Obrigada por ser meu ombro amigo diário, minha conselheira e ouvinte, por se preocupar comigo em pequenos detalhes, que demonstram muito carinho e afeto. Nosso lar tornou-se harmonioso e um ambiente de paz e calma, nas nossas diferenças nos ajudamos e nos tornamos mais fortes, sendo incentivo e estímulo para

evoluirmos. Obrigada por ter me amparado em cada crise, cada choro mesmo sem saber o que dizer, mas cheia de preocupação e atenção. Obrigada por tanto, você é um exemplo de dedicação, disciplina, humildade. Te admiro demais.

Aos *meus familiares*, por fazerem parte do quem eu sou e da minha história, por torcerem e ampararem meus sonhos mesmo sem entendê-los.

Aos *meus amigos de longa e recente data*, por serem morada e riso fácil. Por entenderem minha ausência e se felicitarem com minhas conquistas. Ter vocês para contar e compartilhar as felicidades é um presente.

Em especial aos meus amigos de especialização, *Gabi e Álvaro*, por terem tido paciência em conviver comigo nessa fase agitada de entrega. E minha amiga de longa data, Sat, por ter me escutado e sido amparo nesses últimos anos.

À minha médica *Dra. Mara* e minhas psicólogas *Iolanda e Andreia*, por terem sido suporte, apoio e porto seguro nessa fase me dando forças para seguir e me reerguer, para que eu conseguisse concluir o doutorado.

Ao *Departamento de Diagnóstico e Cirurgia*, na pessoa do chefe de departamento Prof. Associada Dr. Ana Cláudia Okamoto, pela recepção, pelo acolhimento, pelo espaço e ferramentas de auxílio que me ofereceram na condução desta pesquisa.

Ao *Departamento de Ciências Básicas*, pelo acolhimento e auxílio para execução desta pesquisa. Um agradecimento especial aos professores: Profa. Mariza, Prof Edilson, Profa. Alaíde, Prof. Casatti, Profa. Roberta, pelo carinho único que sempre recebo quando vou ao prédio da Histologia e Anatomia, sempre volto para casa feliz com a energia leve e contagiante de todos.

À disciplina de *Periodontia*, nas pessoas dos Docentes Prof. Dr. Juliano Milanezi de Almeida, Profa. Dra. Maria José Hitomi Nagata e Prof. Dr. Alvaro Francisco Bosco pela oportunidade de acompanhar as clínicas de graduação e pós-graduação durante a Monitoria, Mestrado e Doutorado, por todos os ensinamentos compartilhados e pelos sábios conselhos. São referências para mim dentro da Periodontia. Foi uma honra poder acompanhar de perto pessoas que admiro e me inspiro dentro da Periodontia.

À disciplina de *Radiologia Odontológica e Imaginologia*, nas pessoas dos Docentes Profa. Dra. Leda Maria Pescinini Salzedas, Prof. Dr Wilton Mitsunari Takeshita e Prof. Dr. Murilo Miranda Vasconcelos Viana por terem me recebido com tamanho carinho na disciplina

durante meu estágio docência. Agradeço por todos os ensinamentos e momentos compartilhados. São exemplos de docentes com tamanho comprometimento e vocação para docência.

Aos *professores da FOA/UNESP*. Por serem essências para minha formação como pessoa e profissional. Por sempre me tratarem com muito carinho e respeito, fazendo com que eu me sentisse acolhida e parte da FOA.

Aos *pacientes*, obrigada pela confiança e paciência em cada atendimento, por fazerem parte da minha formação. Meu eterno respeito e gratidão.

Aos *funcionários da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP*, em nome da Cristiane Regina Lui Matos, pela eficiência, paciência, disponibilidade e prontidão para solucionar problemas, esclarecer dúvidas e auxiliando de forma significativa para conclusão desta etapa.

Aos *funcionários da Biblioteca da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Campus de Araçatuba*, obrigado pela colaboração e disponibilidade para formatação desta tese e pela prontidão em sempre nos auxiliar.

A todos *os funcionários da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP*, pelo carinho, atenção e eficiência com que sempre me atenderam. Os meus sinceros agradecimentos e admiração.

Aos *animais* utilizados neste trabalho, minha gratidão e respeito.

**“O choro pode durar uma noite, mas a alegria vem pela
manhã.”**

Salmos 30:5

RESUMO

FURQUIM, E. M. A. **Investigação *in vivo* de um filme de quitosana-sinvastatina sobre a superfície do titânio: avaliação do potencial bioativo em sítio inflamado.** 2026. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

Objetivou-se avaliar a osseointegração de implantes imediatos com um filme de quitosana-sinvastatina instalados em alvéolos pós-exodontia previamente inflamados e contaminados em decorrência da periodontite experimental. Vinte ratos machos foram divididos em dois grupos (n=10) de acordo com o implante a ser instalado no alvéolo pós-exodontia de dente com periodontite experimental (PE), sendo eles PE-NF e PE-F. Aos 14 dias que antecedem a extração do dente e a instalação dos implantes, a PE foi induzida nos primeiros molares superiores de todos os animais. Decorridos 14 dias da indução da PE, os primeiros molares de todos os animais e grupos foram extraídos e em seguida, foram instalados nos alvéolos mesiais, os implantes de acordo com os grupos experimentais, sendo: PE-NF: foram instalados implantes de titânio com a superfície tratada por jateamento e duplo ataque ácido; PE-F: foram instalados implantes de titânio com a superfície tratada por jateamento e duplo ataque ácido recoberto com o filme de quitosana-sinvastatina. As eutanásias foram 45 dias após a instalação dos implantes. Os espécimes coletados foram processados com análise sem desmineralização para análise microtomográfica e processadas com desmineralização para as análises histológica, e imunohistoquímica para detecção de TNF- α , IL-1 α e IL-10. Após análise de normalidade e homocedasticidade, os dados foram submetidos aos testes mais adequados com significância de 5% ($p \leq 0,05$). Na análise microtomográfica não foi observado estatisticamente significantes nos parâmetros observados, exceto o grupo PE-NF apresentou maior número de trabéculas. Na análise histológica ambos os grupos apresentaram sinais de inflamação e contaminação, apresentando tecido fibroso em contato com espaço ocupado pelo implante. Na análise imunohistoquímica não observou-se diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para detecção de TNF- α , IL-1 β e IL-10, sendo que para TNF- α e IL-1 β apresentou-se um alto padrão de imunomarcção e para IL-10 prevaleceu um padrão moderado de imunomarcção. Conclui-se que o histórico de periodontite prévia foi um fator prejudicial para o processo de osseointegração. A funcionalização dos implantes com um filme de quitosana-sinvastatina não proporcionou melhoras neste cenário clínico.

Palavras chaves: Osseointegração; Periodontite; Implantes dentários; Quitosana; Sinvastatina.

ABSTRACT

FURQUIM, E. M. A. *In vivo* investigation of a chitosan-simvastatin film on the titanium surface: evaluation of bioactive potential in an inflamed site. 2026. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

The aim of this study was to evaluate the osseointegration of immediate implants coated with a chitosan–simvastatin film and placed in previously inflamed and contaminated post-extraction sockets resulting from experimental periodontitis. Twenty male rats were randomly allocated into two groups (n = 10) according to the type of implant placed in the post-extraction socket of teeth with experimental periodontitis (EP): EP-NF and EP-F. Experimental periodontitis was induced in the maxillary first molars of all animals 14 days prior to tooth extraction and implant placement. Fourteen days after EP induction, the maxillary first molars were extracted, and implants were immediately installed in the mesial sockets according to group allocation. In the EP-NF group, titanium implants with sandblasted and double acid–etched surfaces were placed. In the EP-F group, titanium implants with the same surface treatment were additionally coated with a chitosan–simvastatin film. Euthanasia was performed 45 days after implant placement. The harvested specimens were processed without decalcification for micro-computed tomography (micro-CT) analysis and with decalcification for histological and immunohistochemical analyses targeting TNF- α , IL-1 β , and IL-10 expression. After confirming normal distribution and homoscedasticity, the data were analyzed using the most appropriate statistical tests, adopting a significance level of 5% ($p \leq 0.05$). Micro-CT analysis revealed no statistically significant differences between groups for the evaluated parameters, except that the EP-NF group exhibited a greater trabecular number. Histological analysis demonstrated persistent signs of inflammation and contamination in both groups, with the presence of fibrous tissue interposed between bone and the implant surface. Immunohistochemical analysis showed no statistically significant intergroup differences in TNF- α , IL-1 β , or IL-10 expression. A high immunolabeling pattern was observed for TNF- α and IL-1 β , whereas IL-10 exhibited a predominantly moderate immunolabeling pattern. Within the limitations of this experimental model, it can be concluded that a prior history of periodontitis negatively affected the osseointegration of immediate implants. Furthermore, implant functionalization with a chitosan–simvastatin film did not result in improved outcomes under these conditions.

Keywords: osseointegration; periodontitis; dental implants; chitosan; simvastatin.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

- Figura 1:** Diagrama de células semeadas em placas de cultura e sobre discos de titânio. 40
- Figura 2:** Diagrama de células semeadas em placas de cultura e sobre discos de titânio. Imagens coradas com Faloidina. 1)placa de cultura; 2) disco de titânio. Aumento de 20x. **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 3:** Gráficos com média e desvio padrão. A)Nfkb; B)ikka e D) ikk β . C,F) Fotomicrografias ilustrativas das análises de imunofluorescência.**Error! Bookmark not defined.**
- Figura 4:** Gráficos com média e desvio padrão das vias Jnk e p38. Fotomicrografias ilustrativas das análises de imunofluorescência **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 5:** Gráficos com média e desvio padrão do total de número de células, Ki-67, γ H2ax e CHK2. Fotomicrografias ilustrativas das análises de imunofluorescência. **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 6:** A) Gráfico com média e desvio padrão com expressão de TLR2 e TLR4 B) Gráfico com média e desvio padrão de nfkb e agonistas de TLR. C) prancha ilustrando a imunofluorescência de tnf- α e agonista de TLR..... **Error! Bookmark not defined.**

CAPÍTULO 2

- Figura 1:** Ilustração dos procedimentos cirúrgicos. A) Periodontite experimental induzida; B) Realização do retalho total; C)Visualização da área cirúrgica; D)Primeiro molar inferior extraído E) Curetagem do alvéolo e fresagem; F) implante funcionalizado com filme de quitosana e sinvastatina; G)implante instalado do alvéolo mesial; H)retalho suturado com fios de nylon. 78
- Figura 2:** Design Experimental do projeto..... 78
- Figura 3:** Análise microtomográfica. Gráficos com média e desvio padrão dos parâmetros analisados. A)BV; B) BV.TV; C)BS; D)BS.TV; E)Tb.Th; F) Conn.Dn; G)Tb.N..... 79
- Figura 4:** Imagens representativas da análise microtomográfica. a, c, e: grupo PE-NF; b, d,f: grupo PE-F. a,b: vista transaxial no software nRecon; c,d: vista coronal no software Dataviewer; e,f: imagens reconstruídas. 80

Figura 5: Imagens ilustrando como foi performedo a análise de micro-CT. a) a análise micro-CT dos implantes foi realizada após a reconstrução da amostra e a seleção de uma posição padrão no software Data Viewer. b) a região circular indica a região de interesse (ROI) definida de 2,66x 2,66 mm, conforme medido no software CTAn. c) ilustrando que a ROI inclui apenas tecido ósseo em conato com o implante. 80

Figura 6: Características histopatológicas dos tecidos peri-implantares aos 45 dias nos grupos experimentais. a, c, e: PE-NF; b, d,f: PE-F. Coloração: Hematoxilina e eosina. Ampliação original: a-b: 25x; c-d: 100x; e-f: 200x. Barras de escala: a-b: 500µm; c-f, 100 µm. 81

Figura 7: Imunomarcção para TNF α , IL-1 β and IL-10. Gráficos mostrando a mediana e o interval interquartil dos escores para TNF α (A), IL-1 β (B) and IL-10 (C) na região peri-implantar. Teste estático: Mann Whitney. Fotomicrografias mostrando o padrão de imunomarcção do TNF- α (D,G), IL-1 β (E, H) e IL-10 (F,I). Abreviações: ei, espaço ocupado pelo implante. Contra-coloração: hematoxilina de Harry`s. Ampliação original: 400x. Barra de escala: 100 µm. 82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Média e desvio padrão dos parâmetros da análise microtomográfica de cada grupo experimental.....	83
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APTMS	3-aminopropiltrimetoxissilano
BMP-2	proteína Morfogenética óssea-2
BS	superfície óssea
BS/TV	fração de superfície óssea
BV	volume ósseo
BV/TV	fração de volume ósseo
CEUA	comissão de Ética no Uso Animal Animal
CHEK2	quinase de ponto de verificação 2
CONCEA	conselho nacional de controle de experimentação animal
Conn.Dn	densidade de conectividade
DMEM	meio de Eagle modificado por Dulbecco
HaCaT	células epiteliais humanas
HE	Hematoxilina & Eosina
γ -H2AX	H2AX fosforilada
IL-1 β	interleucina um-beta
IL-10	interleucina dez
IKK α	Quinase de I κ B alfa
I κ B β	Inibidor do kappa B beta
IKK β	Quinase de I κ B beta
JNK	quinase n-terminal de c-Jun
Ki67	marcador de proliferação
MAPK	proteína quinase ativada por mitógeno
microCT	microtomografia computadorizada
MPLA	Lípide A monofosforilado
MN	mononuclear
NF- κ B	fator nuclear kappa B
NaOH	solução de hidróxido de sódio
PAM2CSK4	ligante sintético diacilado de TLR2/6
PAM3CSK4	ligante sintético triacilado de TLR2/1
PAMPs	padrões moleculares associados a patógenos
PBS	solução tampão fosfato-salina
PE	periodontite experimental
PMN	polimorfonuclear
PRRs	receptores de reconhecimento de padrões

p38	p38, proteína quinase ativada por mitógeno
ROI	região de interesse
Tb.N	número de trabéculas
Tb.Th	espessura das trabéculas
Ti	titânio
TLRs	Toll-like
TNF-alpha	fator de necrose tumoral 1-alpha
TNFR	Fator de necrose tumoral

SUMÁRIO

1 CAPÍTULO 1 – ATIVAÇÃO DE VIAS INFLAMATÓRIAS MEDIADA POR TITÂNIO EM CÉLULAS EPITELIAIS	24
1.1 Resumo.....	25
1.2 Introdução	25
1.3 Materiais e Métodos	26
1.3.1 Linha Celular e Condições da Cultura	26
1.3.2 Preparo do Disco de Titânio.....	27
1.3.3 Discos de Titânio.....	27
1.3.4 Marcação por Imunofluorescência para vias de inflamação, Proliferação Celular, e Avaliação de Danos ao DNA e reparo do DNA	27
1.3.5 Ensaio com Agonista de TLR nas células epiteliais	28
1.3.6 Análise Estática	29
1.4 Resultados	29
1.4.1 A Exposição ao Titânio leva a Alterações na Morfologia das Células Epiteliais	29
1.4.2 As Vias de Sinalização MAPK e NF- κ B são Ativadas em Células Epiteliais Expostas ao Titânio	30
1.4.3 A Exposição ao Titânio Desencadeia Atividade Pró-Mitótica nas Células Epiteliais, Juntamente com um Grau de Genotoxicidade.....	31
1.4.3 Ativação da Sinalização do NF- κ B Mediada por Receptores do Tipo Toll (TLR) em Células Epiteliais	32
1.5 Discussão	33
1.6 Conclusão	34
1.7 Referências.....	36
2 CAPÍTULO 2 - AVALIAÇÃO DA OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES IMEDIATOS COM UM FILME DE QUITOSANA-SINVASTATINA INSTALADOS EM ALVÉOLOS PÓS-EXODONTIA DE DENTES COM PERIODONTIE EXPERIMENTAL PRÉVIA	43
2.1 Resumo.....	44
2.2 Introdução	45

2.3 Materiais e Métodos	47
2.3.1 Funcionalização dos Implantes.....	47
2.3.2 Animais	48
2.3.3 Grupos Experimentais.....	49
2.3.4 Sedação e Anestesia.....	49
2.3.5 Indução da Periodontite Experimental	50
2.3.6 Exodontia e Instalação dos Implantes.....	50
2.3.7 Períodos Experimentais e Obtenção das Amostras	51
2.3.8 Processamento Laboratorial e Análise de Resultados.....	51
2.3.9 Análise Estatística dos Dados	52
2.4 Resultados	53
2.4.1 Análise Microtomográfica	53
2.4.2 Análise Histológica dos Tecidos Peri-Implantares	53
2.4.3 Análise Imunohistoquímica dos Tecidos Peri-Implantares	53
2.5 Discussão	54
2.6 Conclusão	60
2.7 Referências.....	61
ANEXOS.....	84