

RESSALVA

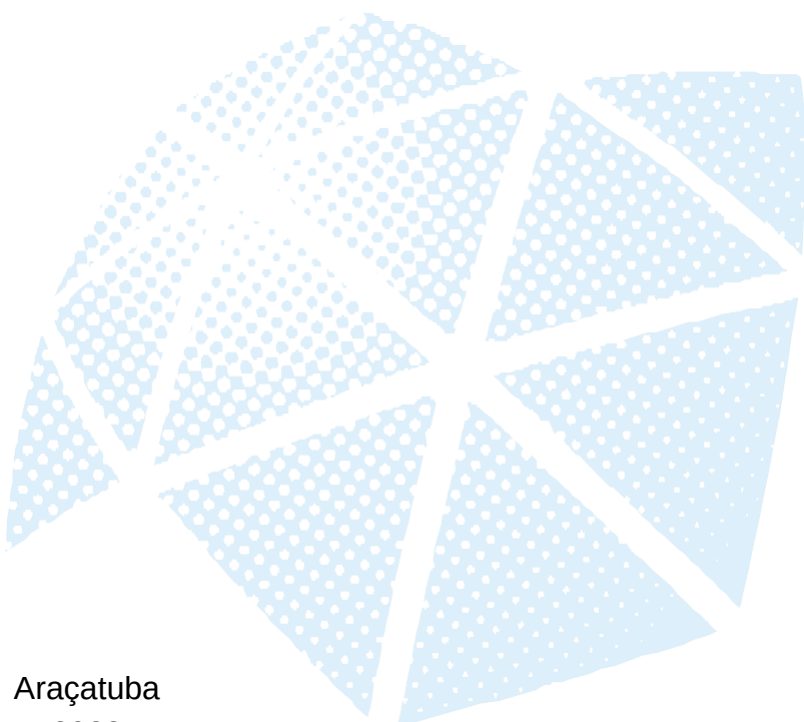
Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 17/02/2025.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

NATÁLIA DOS SANTOS SANCHES

**Estudo da resposta óssea de uma superfície de implante
revestida com odanacatib através das análises de
molhabilidade, topografia, microtomografia
computadorizada, histológica e histométrica**



Araçatuba
2023

NATÁLIA DOS SANTOS SANCHES

**Estudo da resposta óssea de uma superfície de implante
revestida com odanacatib através das análises de
molhabilidade, topografia, microtomografia
computadorizada, histológica e histométrica**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.

Orientador: Profº. Associado Dr. Idelmo Rangel Garcia Júnior

Araçatuba
2023

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

S211e Sanches, Natália dos Santos.
Estudo da resposta óssea de uma superfície de implante revestida com odanacatib através das análises de molhabilidade, topografia, microtomografia computadorizada, histológica e histométrica/Natália dos Santos Sanches. – Araçatuba, 2023
55 f. : il. ; graf.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientador: Prof. Idelmo Rangel Garcia Júnior

1. Osseointegração 2. Titânio 3. Catepsina K I. T.

Black D7
CDD 617.6

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

Dedico este trabalho a minha avó Terezinha de Sousa Santos.

Seu auxílio em minha criação foi imprescindível para que meus pais pudessem alcançar suas conquistas profissionais e nos proporcionar uma vida melhor. Tive a honra de ter a sua presença em todas as fases da minha vida, desde as primeiras palavras até a minha formatura na faculdade.

Ela sempre me dizia: “Que anjo da guarda te acompanhe” e só agora consigo entender que ela sempre foi o meu anjo da guarda, minha estrelinha que passou a brilhar ao lado do Tiago.

Agradeço a Deus por me proporcionar uma vida ao seu lado, o meu amor é sincero e as lembranças eternas.

Você sempre estará em meu coração... Eu te amo!

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, que me permitiu trilhar esta jornada até aqui com pessoas maravilhosas ao meu lado. Agradeço por me acompanhar e guiar minhas decisões, e acima de tudo por me capacitar e trazer essa vitória para a minha vida. Tenho certeza que ao seu lado irei muito mais longe!

Aos meus pais **Janaina de Sousa Santos Sanches e Edson Roberto Sanches**, que estão sempre ao meu lado, me auxiliando para que eu possa ser independente, disciplinada e educada. Cada decisão tomada requer sacrifícios, mas o suporte dado por vocês me incentiva a sempre pensar positivo e grande. Obrigada por confiarem em mim e mesmo distante fisicamente sempre mostrando-se presentes e dispostos a tudo por mim e por nossa família. Vocês são o meu maior exemplo e quero sempre honrá-los. Eu amo vocês!

Ao meu namorado **Guilherme Alexandre Silva Prado**, que mesmo com a distância sempre se mostrou presente, pois nossos planos sempre foram concretos. Obrigada por me fortalecer em momentos difíceis, por abrir meus olhos quando estou enlouquecendo com os meus afazeres e por sempre comemorar minhas pequenas vitórias. Você aceitou sacrificar muitas coisas pelo nosso relacionamento, mas com uma certeza, que todos os sacrifícios são passageiros e que são em prol do nosso futuro. Eu te amo!

A minha melhor amiga **Vitória Zinza Custódio**, só tenho a agradecer por estar ao meu lado me aconselhando e torcendo por mim, acho plausível dizer que você sabe lidar com o meu jeito teimoso de ser e que sem o seu apoio eu não teria conquistado metade. O tanto que você me ouviu e incentivou não está escrito. Você me tornou uma pessoa melhor. Sua amizade é muito importante para mim e saiba que sempre estarei aqui para você. Obrigada por ser “a minha pessoa”. Te amo!

As minhas amigas **Alana Semenzin Rodrigues e Alessandra Froes de Oliveira**, que nestes 7 anos de amizade e morando juntas, aprendemos muito umas com as outras e tenho certeza que carregamos um pouquinho de cada uma em nossa rotina. Vocês são muito especiais para mim e irei levá-las para sempre em meu coração. Eu amo muito vocês. Sempre estarei aqui torcendo por vocês.

A minha segunda família: **Rita, Wellington, Arthur, Leuci e Marco**, agradeço por todo zelo, suporte e incentivo para que eu conquiste meus sonhos. Agradeço por todos os momentos que passamos juntos, por cada risada, abraço e palavra de motivação. Sei que em vocês eu tenho um porto seguro. Amo vocês!

A minha equipe de pesquisa: **Carol, Lara, Maria, Estefany e Sara**, sou grata por toda a dedicação de vocês com os projetos e principalmente pela amizade. Ter vocês comigo no mestrado foi uma das melhores coisas que poderia ter me acontecido. Obrigada por estarem sempre ao meu lado, nos surtos e nas alegrias. Suas conquistas são as minhas conquistas. Amo vocês!

As minhas amigas **Izabella Sol e Maisa** que desde o primeiro ano do mestrado me acolheram e me ensinaram muito sobre cirurgia e sobre a vida. Obrigada por sempre se importarem comigo, sem vocês eu não estaria aqui hoje. Amo vocês!

Aos **Pós-graduandos e Professores do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba**, que de alguma forma contribuíram para que esse trabalho fosse concluído com sucesso.

Ao meu orientador **Prof.º Associado Dr. Idelmo Rangel Garcia Júnior**, por todo ensinamento, aperfeiçoamento e credibilidade. Todo o conhecimento adquirido e projetos concluídos foram um incentivo para eu querer dar continuidade aos estudos, sempre buscando independência e didática. Agradeço de coração por todas as oportunidades ao longo do período de graduação e pós-graduação. Foi uma grande honra trabalhar ao seu lado e representar a nossa universidade em seu nome.

A **Prof.^a Associada Dra. Roberta Okamoto**, uma profissional inspiradora e encantadora, que sempre se mostrou disposta a dar seu melhor para ver o nosso sucesso. Obrigada por todo sorriso de encorajamento e por me mostrar que inteligência e bom humor podem ser aliados. A senhora é uma pesquisadora admirável.

Ao **Dr. Pedro Henrique Silva Gomes Ferreira**, um profissional admirável e de grande coração. Obrigada por todo acolhimento, encorajamento e acima de

tudo pelas oportunidades. Sua confiança em mim me incentivou a batalhar por minhas conquistas. Ter vestido a camisa da IM-PRÓ foi uma honra. Te desejo todo o sucesso do mundo.

A **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”** e ao **ex-diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba Profº Titular Wilson Roberto Poi**, por todas as conversas de encorajamento. Obrigada por sempre manter a fé, em nós alunos. Sei que o futuro reserva grandes coisas para todos nós. Agradeço também ao atual diretor **Profº Titular Glauco Issamu Miyahara** e ao **Prof. Titular Alberto Carlos Botazzo Delbem** por sempre se mostrarem presentes aos alunos, incentivando-os a sempre buscar mais.

Aos assistentes de Suporte Acadêmico **Marco e Paulo**, pelo apoio técnico que forneceram durante o período de desenvolvimento das etapas laboratoriais. Ao seu **João** que sempre nos recebeu de braços abertos. Ao **Fausto** e ao **Renato** que sempre me receberam bem e tentavam me animar de todas as formas.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pela concessão da Bolsa de Iniciação Científica Processo 2021/08067-3, a qual foi fundamental para a realização desta pesquisa.

Sanches NS. **Estudo da resposta óssea de uma superfície de implante revestida com odanacatib através das análises de molhabilidade, topografia, microtomografia computadorizada, histológica e histométrica.** 2023 55 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2023.

RESUMO

Atualmente novos princípios ativos de função antirreabsortiva têm ganhado campo de estudo para avaliar seus mecanismos e comportamento biológico. Com isso, um dos maiores desafios é impregnar estes princípios na superfície do implante de titânio e estimular a neoformação óssea e diminuir a ação reabsortiva a longo prazo. O objetivo foi avaliar a dinâmica da resposta óssea de uma superfície modificada por duplo ataque ácido (GC), por duplo ataque ácido e solução de fluido corpóreo (GX) e pelo princípio ativo Odanacatib (GO) na concentração de 0,26mg/ml através do método biomimético em modelo padronizado em tibia de rato. Foram designados 48 ratos machos (Wistar), 24 discos e 102 implantes de titânio, sendo igualmente subdivididos entre os grupos para a realização das análises de molhabilidade, topográfica, microtomografia computadorizada, histológica, histométrica. Na microscopia eletrônica de varredura todos os grupos apresentaram uma superfície homogeneamente rugosa e irregular, com deposição de hidroxiapatita nos GX e no GO. Na energia dispersiva de raios X o GC apresentou Ti puro, o GX apresentou Ti, O, Na, P, Ca e Cl, e o GO Ti, O, Si, P, Cl e Ca. Na análise de ângulo de contato o GX e GO apresentaram uma superfície hidrofílica para ambas as soluções testadas, água destilada e SFC, e GC apresentou perfil hidrofílico na solução de água destilada e no SFC hidrofóbico. Na análise histológica foi possível observar um comportamento semelhante entre os grupos no quesito de neoformação óssea e corticalização na área de interface osso/implante. Para a avaliação dos dados quantitativos foi realizado o ANOVA 2 fatores, com pós teste Tukey adotando o nível de significância ($p < 0.05$). Na molhabilidade houve diferença estatística entre o GC e o GO para a solução de água destilada ($p = 0,0007$), e para SFC entre os grupos GC e GX ($p = 0,0145$) e GC e GO ($p = 0,0007$). Nos parâmetros microtomográficos obteve-se diferença estatística significativa para Tb.sp aos 15 dias entre os grupos GC e GX ($p = 0,0043$) e aos 40 dias entre os grupos GC e GO ($p = 0,0314$), e para o Conn.Dn. aos 15 dias entre os grupos GC com GO ($p = 0,0008$) e GX com GO ($p < 0,0001$), aos 40 dias para GC com

GX ($p=0,236$) e GX com GO ($p=0,227$), e na comparação intragrupos entre o GO 15 dias com GO 40 dias ($p=0,0227$). No histométrico para AON houve diferença estatística significativa na comparação intergrupos no período de 15 dias para o GC com o GO ($p=0,035$) e para o GX com o GO ($p=0,0347$), e intragrupos, entre os períodos de 15 dias e 40 dias para o GC ($p<0,0001$), para o GX ($p=0,0001$) e GO ($p<0,0001$). Para os valores de ELCOI obteve diferença estatística significativa na comparação intragrupos entre os períodos de 15 e 40 dias para o GC ($p=0,0089$) e para o GO ($p=0,005$). As modificações de superfície propostas se mostraram eficazes para osseointegração de implantes em organismos normofisiológicos, evidenciando o efeito tópico da deposição do Odanacatib pelo método biomimético, ao apresentar um aumento substancial da formação óssea e corticalização de superfície dos 15 aos 40 dias.

Palavras-chave: Osseointegração. Titânio. Catepsina K.

Sanches NS. **Study of the bone response of an implant surface coated with odanacatib through the analysis of wettability, topography, computed microtomography, histological and histometric.** 2023 55 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2023.

ABSTRACT

Currently, new active principles of anti-absorptive function have gained the field of study to evaluate their mechanisms and biological behavior. Thus, one of the most significant challenges is to impregnate these principles on the surface of the titanium implant and stimulate new bone formation and decrease the long-term reoperation action. The objective was to evaluate the dynamics of the bone response of a surface modified by the double acid attack (GC), double acid attack and body fluid solution (GX), and the active ingredient Odanacatib (GO) at a concentration of 0,26mg/ml using the biomimetic method in a standardized model in rat tibia. 48 male rats (Wistar), 24 discs, and 102 titanium implants were designated and subdivided between the groups for the analysis of wettability, topography, computed microtomography, histological, and histometric. In scanning electron microscopy all groups showed a homogeneously rough and irregular surface, with hydroxyapatite deposition in GX and GO. In the energy dispersive X-ray spectroscopy the GC presented pure Ti, the GX presented Ti, O, Na, P, Ca, and Cl, and the GO Ti, O, Si, P, Cl, and Ca. In the contact angle analysis, the GX and GO presented a hydrophilic surface for both tested solutions, distilled water and GC showed a hydrophilic profile in the distilled water solution and the hydrophobic SFC. In the histological analysis, it was possible to observe a similar behavior between the groups in the bone neoformation and corticalization in the bone/implant interface area. For the evaluation of quantitative data was performed ANOVA 2 factors, with the post-Tukey test adopting the significance level ($p < 0.05$). Wettability was statistically different between GC and GO for the distilled water solution ($p=0.0007$), and for SFC between GC and GX ($p=0.0145$) and GC and GO ($p=0.0007$). In the microtomographic parameters, a statistically significant difference was obtained for Tb.sp at 15 days between the GC and GX groups ($p=0.0043$) and at 40 days between the GC and GO groups ($p=0.0314$), and for Conn.Dn. at 15 days between the GC groups with GO ($p=0.0008$) and X with GO ($p<0,001$) at 40 days for CG with GX ($p=0.236$) and GX with GO ($p=0.227$), and in intragroup comparison

between GO 15 days with GO 40 days ($p=0.0227$). In the histometric for NBA, there was a significant statistical difference in the intergroup comparison in the period of 15 days for GC with GO ($p=0.035$) and for GX with GO ($p=0.0347$), and intragroup between the periods of 15 days and 40 days for GC ($p=0.0001$), for GX ($p=0.0001$) ($p<0.0001$). For the values of ELCOI obtained significant statistical differences in the intragroup comparison between the periods of 15 and 40 days for the GC ($p=0.0089$) and for the GO ($p = 0.005$). The surface modifications were effective for the osseointegration of implants in normophysiologic organisms, evidencing the topical effect of deposition of Odanacatib by the biomimetic method when presenting a substantial increase in bone formation and surface corticalization from 15 to 40 days.

.

Keywords: Osseointegration. Titanium. Cathepsin K.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - 1ª Fase de modificação por ácido dos GC, GX e GO.....	21
Figura 2 - Implantes imersos na solução de NaOH	22
Figura 3 - Preparação do simulador de fluído corpóreo.....	22
Figura 4 - Solução de fluído corpóreo com Odanacatib.....	23
Figura 5 - Implantes e discos imersos em SFC e SFC com Odanacatib	23
Figura 6 - Banho dos implantes na etapa final do tratamento de superfície dos GX e GO.....	24
Figura 7 - Delineamento experimental referente análise óssea.....	25
Figura 8 - Procedimento cirúrgico: instalação dos implantes.....	28
Figura 9 - Análise de molhabilidade para obtenção do ângulo de contato.....	29
Figura 10 - Seleção da área de interesse do implante em vista longitudinal, para avaliação em 3D da osseointegração.....	30
Figura 11 - Seleção da área de interesse do implante em vista sagital, para avaliação em 3D da osseointegração, mostrando o ROI escolhido.....	31
Figura 12 - Sequência da seleção da área de interesse do implante por meio do uso do programa ImageJ.....	32
Figura 13 - Microscopia eletrônica de varredura das superfícies experimentais dos grupos: GC, GX e GO.....	34
Figura 14 - Espectroscopia energia Dispersiva de Raio X do GC	35
Figura 15 - Espectroscopia energia Dispersiva de Raio X do GX	35
Figura 16 - Espectroscopia energia Dispersiva de Raio X do GO	35
Figura 17 - Obtenção do ângulo de contato	36
Figura 18 - Análise histológica dos grupos experimentais aos 15 dias.....	41
Figura 19 - Análise histológica dos grupos experimentais aos 40 dias.....	42

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Análise de molhabilidade	37
Gráfico 2 - Parâmetro BV/TV.....	38
Gráfico 3 - Parâmetro Tb.Th.....	38
Gráfico 4 - Parâmetro Tb.N	39
Gráfico 5 - Parâmetro Tb.sp	39
Gráfico 6 - Parâmetro Conn.Dn.....	40
Gráfico 7 - Análise histométrica para os valores de área óssea neoformada (AON)	43
Gráfico 8 - Análise histométrica para os valores de extensão linear de contato entre o tecido ósseo e a superfície do implante (ELCOI)	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análise estatística da avaliação do ângulo de contato	37
Tabela 2 - Análise estatística da avaliação do parâmetro microtomográfico Tb.sp	40
Tabela 3 - Análise estatística da avaliação do parâmetro microtomográfico Conn.Dn	40
Tabela 4 - Análise histométrica para os valores de área óssea neoformada (AON)	43
Tabela 5 - Análise histométrica para os valores de extensão linear de contato entre o tecido ósseo e a superfície do implante (ELCOI)	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Parâmetro BV/TV	38
Quadro 2 - Parâmetro Td.Th	38
Quadro 3 - Parâmetro Tb.N.....	39
Quadro 4 - Parâmetro Tb.sp.....	39
Quadro 5 - Parâmetro Conn.Dn	40

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de variância
AON	Área de tecido ósseo neoformado
Au	Ouro
BSAP	Fosfatase alcalina específica do osso
BV/TV	Porcentagem de volume ósseo
C	Carbono
Ca	Cálcio
CaP	Fosfato de Cálcio
Catkl	Protease de cisteína lisossomal catepsina K
Cl	Cloro
Cm	Centímetro
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
Conn.Dn	Densidade de conectividade
Ctan	Ctanalyser
EDS	Energia Dispersiva de Raios X
ELCOI	Extensão linear de contato entre o tecido ósseo e a superfície do implante
ESL	Esclerodermia localizada
FOA	Faculdade de Odontologia de Araçatuba
GC	Grupo Controle
GO	Grupo modificado por Odanacaib
GX	Grupo modificado por SFC
HE	Hematoxilina e eosina
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
Mg/Kg	Miligrama por quilo
Mg/kg/dia	Miligrama kilo dia
Mg/L	Miligrama por Litro
Micro-ct	Microtomografia computadorizada
ml	Mililitros
ml/Kg	Mililitro por quilo
Mm	Milímetro

Mol.L-1	Mol Litro
N	Nitrogênio
N.cm	Newton por centímetro
Na	Sódio
NAOH	Hidróxido de Sódio
O	Oxigênio
°c	Graus célsius
OVX	Ovariectomizada
p	Nível de significância
P	Fósforo
ph	Potencial hidrogeniônico
ROI	Área ao redor do implante
SFC	Solução de Fluido Corpóreo
SHAM	Grupo controle isento de tratamento e alteração sistêmica
Si	Silício
Tb.N	Número de trabéculas
Tb.Sp	Separação das trabéculas
Tb.Th	Espessura do trabeculado ósseo
Ti	Titânio
TRAP-5b	Tratarato 5b
%	Porcentagem
μl	Microlitros
μm	Micrometro
θ	Ângulo de contato

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS.....	20
3 MATERIAIS E MÉTODOS	21
3.1 Tratamento dos Implantes e Discos.....	21
3.1.1 Preparação da Superfície Teste e Controle	21
3.2 Delineamento Experimental	24
3.3 Procedimento Cirúrgico.....	26
3.4 Coleta Das Amostras	28
3.5 Análises Propostas	29
3.5.1 Análise de topográfica	29
3.5.2 Análise de molhabilidade	29
3.5.3 Microtomografia computadorizada.....	30
3.5.4 Análise histológica e histométrica	31
3.6 Análise Estatística.....	33
4 RESULTADOS.....	34
4.1 Análise Topográfica	34
4.2 Análise De Molhabilidade.....	36
4.3 Análise de Microtomografia Computadorizada.....	37
4.4 Análise Histológica e Histométrica	41
4.4.1 Análise histológica	41
4.4.1 Área óssea neoformada (AON).....	42
4.4.2 Extensão linear de contato entre o tecido ósseo e a superfície do implante (ELCOI).....	44
5 DISCUSSÃO	45
6 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS.....	50
ANEXO	55
Anexo A – Comitê de Ética no Uso Animal	55

1 INTRODUÇÃO

O mercado odontológico dispõe de diferentes tecnologias visando otimizar o processo da osseointegração de implantes dentários por meio da modificação da geometria, da composição química e da rugosidade da superfície. Estudos mostram que as superfícies porosas favorecem a resposta biológica, podendo-se observar aumento da área de contato osso-implante, da estabilidade primária e da resistência ao torque de remoção (; YOUNIS *et al.*, 2010 e MAZZO *et al.*, 2012).

A osseointegração é uma resposta biológica que se inicia com a angiogênese e osteocondução das células osteogênicas, que em contato com a superfície do implante se diferenciam em osteoblastos e secretam matriz óssea até que o processo de osteogênese atinja seu platô. A restauração da homeostasia se dá pela remodelação óssea, alcançando o equilíbrio entre formação e reabsorção óssea intrinsecamente. Durante este processo, os osteoclastos possuem papel fundamental, pois secretam a protease cisteína lisossomal cathepsina K (CatKI) para degradação das proteínas da matriz óssea e ácidos para desmineralização da hidroxiapatita, permitindo que haja união funcional entre o tecido ósseo e a superfície do implante a longo prazo (PENNYPACKER *et al.*, 2011; CUSICK *et al.*, 2012; e MENDES; DAVIES, 2016).

Na literatura, um dos principais objetivos dos estudos de tratamento de superfície, além da modificação morfológica, é a incorporação química de princípios ativos com propriedades bioativas, ostecondutoras e até mesmo osteoindutoras, que otimizem e estimulem a osteogênese, além de inibir a reabsorção óssea a longo prazo (CHAPURLAT *et al.*, 2007; STEPAN *et al.*, 2007).

Dentre os diferentes métodos de incorporação de compostos dispostos na literatura, o tratamento biomimético para recobrimento da superfície do implante com solução de fluidos corpóreos (SFC) proporciona a liberação de fatores osteogênicos no sítio de implantação, atuando como substância carreadora (drug delivery). Estudos também demonstram sua eficácia quando associado ao fosfato de cálcio e medicamentos antirreabsortivos (QUEIROZ *et al.*, 2013 e SANCHES, 2020)

Dentre os medicamentos antirreabsortivos estudados cabe-se introduzir o Odanacatib (MK-0822), um inibidor altamente seletivo e sensível de CatKI, que está em fase de avaliação pré-clínica e tem apresentado propriedades que podem torná-lo vantajoso em relação a outros agentes disponíveis na indústria farmacêutica. Ao

contrário dos bifosfonatos, o Odanacatib reduz a eficiência de reabsorção das células osteoclásticas sem alterar sua diferenciação, migração e polarização (DUONG, 2012; MUISE *et al.*, 2016). Visto que seu mecanismo de ação se resume à inibição direta da CatKI que degradam proteínas em múltiplos tecidos, inibindo no tecido ósseo o processo de reabsorção (LEUNG *et al.*, 2011 e BOONEN *et al.*, 2012).

Por não ocorrer a apoptose dos osteoclastos, onde os sinais entre as células osteogênicas podem continuar de forma inalterada, tem-se que o efeito reproduzido pelos inibidores de CatKI é substancial na formação óssea e na inibição da reabsorção, por atuar de forma exclusiva nos osteoclastos. Corroborando com o estudo realizado em camundongos tratados sistemicamente com inibidores de CatKI, reafirmando que há separação entre a ação osteoblástica e osteoclástica, resultando no aumento da formação óssea (LOTINUN *et al.*, 2013), assim como em demais estudos em que houve o aumento da massa óssea trabecular (; SAFTIG *et al.*, 1998 e PENNYPACKER *et al.*, 2009). Em contraste, a superexpressão de catepsina K em camundongos transgênicos aumentou a reabsorção óssea e resultou em altas taxas de renovação óssea (KIVIRANTA *et al.*, 2001).

Estudos realizados em macacos ovariectomizados, tratados com duas concentrações de inibidores de CatKI, afirmam que os grupos tratados com a maior concentração apresentaram melhores resultados em relação aumento da densidade mineral óssea, suprimindo a reabsorção óssea, não afetando o número de osteoclastos pelos biomarcadores de osteoclastos-fosfatase ácida resistente ao tartarato 5b (TRAP-5b), de colágeno-1 e fosfatase alcalina específica do osso (BSAP) e melhores resultados histológicos em relação aos grupos estudos (FRATZL-ZELMAN *et al.* 2013). Além de apresentar um aumento significativo na resistência óssea medida pela carga final com tratamento com Odanacatib (CUSICK *et al.*, 2012).

Seguindo as resultantes destas pesquisas apresentadas, cabe-se afirmar que o Odanacatib revelou efeitos positivos em relação a neoformação nos compartimentos ósseos ao reduzir a remodelação óssea nas regiões corticais e medulares, além de conferir aumento na espessura óssea, principalmente, na interface osso/implante (CUSICK *et al.*, 2012). Além disso em estudos em coelhos ovariectomizados, o Odanacatib preveniu a perda óssea, assim como o alendronato, no entanto, o grupo tratado com Odanacatib mostrou menor redução dos

marcadores de formação óssea em comparação ao alendronato (PENNYPACKER *et al.*, 2009; CABAL *et al.*, 2013 e WILLIAMS *et al.*, 2013).

É importante salientar que a CatKI está presente predominantemente em osteoclastos, porém também pode ser encontrada em fibroblastos da pele e células pulmonares (BRÖMME; LECAILLE, 2009). Com isso, efeitos adversos aos inibidores de CatKI também são relatados na literatura. Reações cutâneas semelhantes à morfeia (esclerodermia localizada-EsL), são observadas, na qual o excesso de deposição de colágeno leva ao desenvolvimento de lesões escleróticas, além de preocupações em relação a infecções respiratórias graves observadas em ensaios anteriores com Balicatib (outro inibidor da CatKI). Esses efeitos ainda estão em fase de investigação em ensaios com o Odanacatib e por esta questão sua aprovação regulatória permanece em espera (PERONI *et al.*, 2008; BONE *et al.*, 2010 e RÜNGER *et al.*, 2012).

A literatura carece de estudo de caracterização de superfícies associado ao Odanacatib para mapear suas propriedades topográficas, perfil físico-químico e comportamento biológico no que diz respeito a osseointegração. Visando alternativas reabilitadoras para beneficiar pacientes que apresentem alteração no metabolismo ósseo, como é o exemplo da osteoporose, e em casos em que a quantidade e a qualidade óssea são deficientes (MCCLUNG *et al.*, 2014).

6 CONCLUSÃO

As modificações de superfície propostas neste trabalho se mostraram eficazes para osseointegração de implantes em organismos normofisiológicos. Os resultados com o tratamento tópico de Odanacatib conferiram resultados otimizados nas análises de topografia, ângulo de contato, microtomografia, área óssea neoformada e corticalização na região de interface osso/implante, apresentando um aumento substancial dos 15 aos 40 dias.

REFERÊNCIAS

- Abe Y, Kokubo T, Yamamuro T. Apatite coating on ceramics, metals and polymers utilizing a biological process. *J Mater Sci Mater Med*. 1990; 1:233–8. doi: 10.1007/BF00701082.
- Aparecida AH, Fook MVL, Santos ML, Guastaldi AC. Influência dos íons K⁺ e Mg²⁺ na obtenção de apatitas biomiméticas. *Eclética Quím*. 2005;30(4):13–8. doi: 10.1590/S0100-46702005000400002.
- Bone HG, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N, et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res*. 2010;25(5):937-47. doi: 10.1359/jbmr.091035.
- Boonen S, Rosenberg E, Claessens F, Vanderschueren D, Papapoulos S. Inhibition of cathepsin K for treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(1):73-9. doi: 10.1007/s11914-011-0085-9.
- 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;25(7):1468-86. doi: 10.1002/jbmr.141.
- Brömme D, Lecaille F. Cathepsin K inhibitors for osteoporosis and potential off-target effects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(5):585-600. doi: 10.1517/13543780902832661.
- Bruzzzone AAG, Costa HL, Lonardo PM, Lucca DA. Advances in engineered surfaces for functional performance. *CIRP Annals - Manufacturing Technology*. 2008;57(2):750-69. doi: 10.1016/j.cirp.2008.09.003
- Cabal A, Jayakar RY, Sardesai S, Phillips EA, Szumiloski J, Posavec DJ, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomography and finite element analysis of bone strength at the distal radius in ovariectomized adult rhesus monkey demonstrate efficacy of odanacatib and differentiation from alendronate. *Bone*. 2013;56(2):497-505. doi: 10.1016/j.bone.2013.06.011.

Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B, Chavassieux P, Roux JP, Portero-Muzy N, Delmas DP 2007 Frequência de microfissuras e remodelação óssea em mulheres osteoporóticas na pós-menopausa em uso prolongado de bisfosfonatos: um estudo de biópsia óssea. *J Bone Miner Res* 22:1502-1509.

Correa APL. Implantes de titânio com superfície tratada a base de β tricálcio fosfato em levantamento da membrana sinusal. Estudo experimental de superfície, análise biomecânica, histométrica e imunoistoquímica em coelhos [tese]. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba; 2018.

Cusick T, Chen CM, Pennypacker BL, Pickarski M, Kimmel DB, Scott BB, et al. Odanacatib treatment increases hip bone mass and cortical thickness by preserving endocortical bone formation and stimulating periosteal bone formation in the ovariectomized adult rhesus monkey. *J Bone Miner Res*. 2012;27(3):524-37. doi: 10.1002/jbmr.1477.

Duong LT. Therapeutic inhibition of cathepsin K-reducing bone resorption while maintaining bone formation. *Bonekey Rep*. 2012;(1):67. doi: 10.1038/bonekey.2012.67.

Figueira-Júnior HC. Tratamento biomimético de discos e implantes de titânio com alendronato. caracterização topográfica, estudo histométrico e imunoistoquímico em coelhos [tese]. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba; 2018.

Fratzl-Zelman N, Roschger P, Fisher JE, Duong LT, Klaushofer K. Effects of Odanacatib on bone mineralization density distribution in thoracic spine and femora of ovariectomized adult rhesus monkeys: a quantitative backscattered electron imaging study. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(3):261-9. doi: 10.1007/s00223-012-9673-7.

Gandolfi MG, Taddei P, Siboni F, Perrotti V, Iezzi G, Piattelli A, et al. Micro-topography and reactivity of implant surfaces: an in vitro study in simulated body fluid (SBF). *Microsc Microanal*. 2015;21(1):190-203. doi: 10.1017/S1431927614014615.

Khan MP, Singh AK, Singh AK, Shrivastava P, Tiwari MC, Nagar GK, et al. Odanacatib restores trabecular bone of skeletally mature female rabbits with

osteopenia but induces brittleness of cortical bone: a comparative study of the investigational drug with PTH, estrogen, and alendronate. *J Bone Miner Res.* 2016;31(3):615-29. doi: 10.1002/jbmr.2719.

Kiviranta R, Morko J, Uusitalo H, Aro HT, Vuorio E, Rantakokko J. Accelerated turnover of metaphyseal trabecular bone in mice overexpressing cathepsin K. *J Bone Miner Res.* 2001;16(8):1444-52. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.8.1444.

Leung P, Pickarski M, Zhuo Y, Masarachia PJ, Duong LT. The effects of the cathepsin K inhibitor odanacatib on osteoclastic bone resorption and vesicular trafficking. *Bone.* 2011;49(4):623-35. doi: 10.1016/j.bone.2011.06.014.

Lotinun S, Kiviranta R, Matsubara T, Alzate JA, Neff L, Lüth A, et al. Osteoclast-specific cathepsin K deletion stimulates S1P-dependent bone formation. *J Clin Invest.* 2013;123(2):666-81. doi: 10.1172/JCI64840.

Machado ACP. Biocompatibilidade in vivo de implantes de titânio submetidos ao processo biomimético [tese]. São José dos Campos: Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, UNESP; 2008.

Mazzo CR, Reis AC, Shimano AC, Valente ML. In vitro analysis of the influence of surface treatment of dental implants on primary stability. *Braz Oral Res.* 2012;26(4):313-17. doi: 10.1590/S1806-83242012005000006.

Mendes VC e Davies J.E. Uma nova perspectiva sobre a biologia da osseointegração. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.* 2016;70(2).

Mcclung M, Langdahl B, Papapoulos S, Saag KG, Adami S, Bone HG, et al. Odanacatib anti-fracture efficacy and safety in postmenopausal women with osteoporosis. Results from the phase III long-term odanacatib fracture trial (LOFT). *J Bone Miner Res.* 2014;29(Suppl 1).

Muise ES, Podtelezhnikov AA, Pickarski M, Loboda A, Tan Y, Hu G, et al. Effects of long-term odanacatib treatment on bone gene expression in ovariectomized adult rhesus monkeys: differentiation from alendronate. *J Bone Miner Res.* 2016;31(4):839-51. doi: 10.1002/jbmr.2752.

Pennypacker B, Shea M, Liu Q, Masarachia P, Saftig P, Rodan S, et al. Bone density, strength, and formation in adult cathepsin K (-/-) mice. *Bone*. 2009;44(2):199-207. doi: 10.1016/j.bone.2008.08.130.

Pennypacker BL, Duong LT, Cusick TE, Masarachia PJ, Gentile MA, Gauthier JY, et al. Cathepsin K inhibitors prevent bone loss in estrogen-deficient rabbits. *J Bone Miner Res*. 2011;26(2):252-62. doi: 10.1002/jbmr.223.

Peroni A, Zini A, Braga V, Colato C, Adami S, Girolomoni G. Drug-induced morphea: report of a case induced by balicatib and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(1):125-9. doi: 10.1016/j.jaad.2008.03.009.

Queiroz TP, Souza FÁ, Guastaldi AC, Margonar R, Garcia IR Jr, Hochuli-Vieira E. Commercially pure titanium implants with surfaces modified by laser beam with and without chemical deposition of apatite. Biomechanical and topographical analysis in rabbits. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24(8):896-903. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02471.x.

Rünger TM, Adami S, Benhamou CL, Czerwiński E, Farrerons J, Kendler DL, et al. Morphea-like skin reactions in patients treated with the cathepsin K inhibitor balicatib. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):89-96. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.033.

Saftig P, Hunziker E, Wehmeyer O, Jones S, Boyde A, Rommerskirch W, et al. Impaired osteoclastic bone resorption leads to osteopetrosis in cathepsin-K-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(23):13453-8. doi: 10.1073/pnas.95.23.13453.

Sanches NS. Avaliação da resposta óssea após instalação de implantes com a superfície tratada por raloxifeno em tíbias de ratos através da análise de microtomografia computadorizada. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba; 2022.

_____. Análise do reparo ósseo da superfície de implante revestida com raloxifeno através das análises topográfica, biomecânica, histológica, histométrica e imunoistoquímica. [TCC] Araçatuba: Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba; 2020.

Stepan JJ, Burr DB, Pavo I, Sipos A, Michalska D, Li J, et al. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 2007;41(3):378-85. doi: 10.1016/j.bone.2007.04.198.

Williams DS, McCracken PJ, Purcell M, Pickarski M, Mathers PD, Savitz AT, et al. Effect of odanacatib on bone turnover markers, bone density and geometry of the spine and hip of ovariectomized monkeys: a head-to-head comparison with alendronate. *Bone*. 2013;56(2):489-96. doi: 10.1016/j.bone.2013.06.008.

Yi C, Hao KY, MA T, Lin Y, Ge XY, Zhang Y. Inhibition of cathepsin K promotes osseointegration of titanium implants in ovariectomised rats. *Sci Rep*. 2017;7:446-82. doi: 10.1038/srep44682.

Younis I, Gault D, Sabbagh W, Kang NV. Patient satisfaction and aesthetic outcomes after ear reconstruction with a Branemark-type, bone-anchored, ear prosthesis: a 16 year review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(10):1650-5. doi: 10.1016/j.bjps.2009.10.004.

Yuan Y, Lee TR. Contact Angle and Wetting Properties. In: BRACCO, G. e HOLST, B. (Ed.). *Surface Science Techniques*: Springer Berlin Heidelberg. 2013; 51(1):33-4. Doi:10.1007/978-3-642-34243-1

Zhao G, Raines AL, Wieland M, Schwartz Z, Boyan BD. Requirement for both micron- and submicron scale structure for synergistic responses of osteoblasts to substrate surface energy and topography. *Biomaterials*. 2007;28(18):2821-9. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.02.024.

Zhao G, Zinger O, Schwartz Z, Wieland M, Landolt D, Boyan BD. Osteoblast-like cells are sensitive to submicron-scale surface structure. *Clin Oral Implants Res*. 2006;17(3):258-64. doi: 10.1111/j.1600-0501.2005.01195.x.