

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 07/02/2026.

NATHÁLIA DANTAS DUARTE

Avaliação do reparo ósseo após a utilização de substitutos ósseos funcionalizados por genisteína no preenchimento de defeitos peri-implantares: estudo pré-clínico em ratas ovariectomizadas

**Araçatuba – SP
2024**

NATHÁLIA DANTAS DUARTE

Avaliação do reparo ósseo após a utilização de substitutos ósseos funcionalizados por genisteína no preenchimento de defeitos peri-implantares: estudo pré-clínico em ratas ovariectomizadas

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

Orientadora: Profa. Tit. Roberta Okamoto
Coorientador: Prof. Dr. Pedro Henrique Silva Gomes-Ferreira

**Araçatuba – SP
2024**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

D812a Duarte, Nathália Dantas.
Avaliação do reparo ósseo após a utilização de substitutos ósseos funcionalizados por genisteína no preenchimento de defeitos peri-implantares: estudo pré-clínico em ratas ovariectomizadas / Nathália Dantas Duarte. – Araçatuba, 2024
68 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia, Araçatuba
Orientadora: Profa. Roberta Okamoto
Coorientador: Prof. Pedro Henrique Silva Gomes-Ferreira

1. Materiais biocompatíveis 2. Genisteína 3. Estrogênios
4. Osseointegração I. T.

Black D7
CDD 617.64

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

Dedicatória

Aos meus pais, **Ubaldo Antônio Duarte e Khelman Cristina Mariano Dantas Duarte**, não há palavras para expressar minha gratidão por ter pais tão maravilhosos como vocês. O amor incondicional é minha maior força e o apoio inabalável é meu porto seguro. Pai, você é um grande profissional e fonte de inspiração, sempre exerceu a Odontologia com responsabilidade e respeito, prezando sempre pela saúde à frente da estética. Mãe, além da sua dedicação ao trabalho, admiro o seu carinho e cuidado por mim, obrigada por estar presente e me amparar em momentos difíceis. Dedico a vocês tudo que sou e tudo que conquistei, pois nada disso seria possível sem o esforço de vocês para realizar esse sonho, que também se tornou o sonho de vocês.

Aos meus avós paternos, **Antônio José Duarte e Bemvinda Divina Duarte** e, avós maternos, **João Geraldo Dantas e Yolanda Mariano Dantas**, que me ensinaram valores importantes por toda a vida, serão sempre meus maiores exemplos de fé, sabedoria, bondade e humildade.

Agradecimientos Especiais

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À **Deus**, pelo dom da vida, sabedoria e bênçãos concedidas em todas as etapas de minha vida. Sou grata por me permitir viver o teu propósito e ter me dado forças e fé nos momentos em que mais precisei.

Aos meus pais, **Ubaldo Antônio Duarte e Khelman Cristina Mariano Dantas Duarte**, agradeço novamente por todo amor e confiança em mim depositada. Amo muito vocês.

À minha querida orientadora, **Profa. Dra. Roberta Okamoto**, agradeço a oportunidade, acolhimento e confiança em me escolher como orientada. Pois, além de ter me graduado em outra Universidade, sai da faculdade com pouca experiência científica e laboratorial. E, após aprovação no Mestrado na FOA/UNESP e saber que iria ser sua orientada, foi uma surpresa e felicidade inexplicável. Admiro muito o seu trabalho, conhecimento, inteligência e carinho com todos nós do Laboratório para Estudo de Tecidos Mineralizados (LSMT). Além disso, admiro por ser solícita e um ser humano com o coração enorme, sempre fazendo questão de mostrar o nosso grupo de pesquisa em congressos e nos oferecendo grandes oportunidades de crescimento acadêmico. É uma honra fazer parte do LSMT e aprender diariamente com a senhora. Muito obrigada por tudo!

Ao meu coorientador, **Prof. Dr. Pedro Henrique Silva Gomes-Ferreira**, agradeço a coorientação e contribuição neste estudo. Pedro, admiro sua trajetória acadêmica, me identifico com sua história e, saiba que se tornou um grande amigo.

Ao **Prof. Dr. Paulo Noronha Lisboa-Filho**, agradeço a disponibilidade e auxílio em me receber no Laboratório de Materiais Avançados e Nanotecnologia do Departamento de Física da Faculdade de Ciências de Bauru – UNESP, para o desenvolvimento de importante parte deste estudo.

Aos Membros da Banca Examinadora

Prof. Dr. Francisley Ávila Souza, admiro o senhor pelo seu trabalho assim como pela sua pessoa. Obrigada por cada conhecimento transmitido e agradeço a amizade e convívio.

Prof. Dr. Michel Reis Messora, meu professor da Especialização em Periodontia da FORP/USP, admiro o senhor por sua trajetória acadêmica e por sempre prezar a excelência clínica baseada em evidências científicas.

Às **amigas do LSMT**, mestrandas Laura Vidoto Paludetto e Tatiany Aparecida de Castro. E, doutorandas, Juliana de Moura, Paula Buzo Frigério, Isadora Breseghello, Naara Gabriela Monteiro, Letícia Pitol Palin e Ana Cláudia Ervolino da Silva. Agradeço todas vocês pela disponibilidade e ajuda durante a execução deste estudo. Obrigada por cada ensinamento compartilhado e boa convivência diária.

Aos **alunos de Iniciação Científica do LSMT**, em especial, à aluna **Marcelly Braga Gomes**, agradeço por toda ajuda, empenho e dedicação ao longo do Mestrado. Fico feliz por sempre estar disposta a aprender e, orgulhosa em ver seu crescimento a cada dia. Você vai longe!

Ao meu amigo da Pós-Graduação em Periodontia, **Otávio Augusto Pacheco Vitória**, agradeço o carinho e acolhimento desde o processo seletivo para ingressar no Mestrado e amizade cultivada ao longo desta jornada.

Às minhas amigas da Pós-Graduação em Cirurgia e Traumatologia Bucal-Maxilo-Facial e Implantodontia, em especial, **Laura Vidoto Paludetto**, **Juliana de Moura** e **Paula Buzo Frigério**, agradeço por cada momento e experiência compartilhada. Obrigada por sempre me apoiarem.

Ao meu namorado, **Cleber Davi Del Rei**, agradeço o companheirismo e incentivo à realizar meus sonhos. A convivência com você torna minha rotina mais leve.

Aos meus **familiares**, agradeço por todo apoio, carinho e orações.

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS

À **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP**, e em especial à **Faculdade de Odontologia de Araçatuba**, na pessoa do diretor **Prof. Dr. Glauco Issamu Miyahara** e do vice-diretor **Prof. Dr. Alberto Carlos Botazzo Delbem**.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba** na pessoa do coordenador **Prof. Dr. Wirley Gonçalves Assunção**.

Aos **funcionários da Faculdade de Odontologia de Araçatuba** pela paciência e disponibilidade em todas as etapas do Mestrado.

Aos **funcionários da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Araçatuba** pela dedicação e prontidão em nos atender.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, Código de Financiamento 001.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pela concessão da bolsa de Mestrado durante onze meses (Processo: 88887.674377/2022-00).

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pela concessão da bolsa de Mestrado (Processo: 2022/07158-8).

À **Titaniumfix®**, pelo fornecimento dos implantes osseointegráveis utilizados neste estudo.

Ao **Laboratório Multiusuário da FOA/UNESP** e à **FINEP** (FINEP/CT-INFRA - Convênio FINEP: 01.12.0530.00 - PROINFRA 01/2011) por fornecer o microtomógrafo SkyScan 1272 (Bruker) para escaneamento e reconstrução das peças amostrais.

Ao **Departamento de Ciências Básicas** da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, pelo acolhimento e por viabilizar a execução de todas as etapas deste estudo. Agradeço aos professores da Disciplina de Histologia e Embriologia (Prof. Dr. Edilson Ervolino, Profa. Dra. Mariza Akemi Matsumoto, Profa. Dra. Alaide Gonçalves e Prof. Dr. Cláudio Aparecido Casatti), aos professores da Disciplina de Anatomia (Prof. Dr. José Américo de Oliveira, Prof. Dr. Paulo Roberto Botacin e Profa. Dra. Roberta Okamoto), aos funcionários e todos os outros estagiários.

Aos **professores** da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial e Implantodontia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba (Prof. Dr. Idelmo Rangel Garcia Junior, Prof. Dr. Osvaldo Magro Filho, Prof. Dr. Francisley Ávila Souza, Profa. Dra. Alessandra Aranega, Profa. Dra. Ana Paula Bassi, Profa. Dra. Daniela Ponzoni, e Prof. Dr. Leonardo Peres Faverani) pelos ensinamentos teóricos e práticos ao longo do Mestrado.

Aos **colegas** do programa de pós graduação em Odontologia, em especial, às áreas de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, Implantodontia e Periodontia.

Agradeço a todos pelo apoio e torcida ao longo dessa jornada e aqueles que contribuíram diretamente ou indiretamente para a concretização deste sonho.

Epigrafe

“Na vida, não existe nada a temer, mas a entender.”

Marie Skłodowska Curie

Resumo

DUARTE, N. D. Avaliação do reparo ósseo após a utilização de substitutos ósseos funcionalizados por genisteína no preenchimento de defeitos peri-implantares: estudo pré-clínico em ratas ovariectomizadas. 2024. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2024.

RESUMO

Este estudo tem como objetivo avaliar o desempenho da biomolécula genisteína incorporada ao Biogran[®], Bio-Oss[®] e Cerabone[®], através da técnica de sonoquímica no defeito ósseo peri-implantar em tibia de ratas ovariectomizadas. 70 ratas foram divididas nos seguintes grupos: 'CLOT' – controle negativo; 'BGN' – defeito ósseo peri-implantar preenchido com Biogran[®] in natura; 'BG+GEN' – defeito ósseo peri-implantar preenchido com Biogran[®] funcionalizado com genisteína através da sonoquímica; 'BON' – defeito ósseo peri-implantar preenchido com Bio-Oss[®] in natura; 'BO+GEN' – defeito ósseo peri-implantar preenchido com Bio-Oss[®] funcionalizado com genisteína através da sonoquímica; 'CERN' – defeito ósseo peri-implantar preenchido com Cerabone[®] in natura; 'CER+GEN' – defeito ósseo peri-implantar preenchido com Cerabone[®] funcionalizado com genisteína através da sonoquímica. A eutanásia ocorreu 28 dias após a cirurgia de instalação dos implantes. O torque reverso foi realizado para avaliar o valor máximo alcançado na remoção do implante do leito ósseo. Enquanto a análise microtomográfica avaliou a microarquitetura do tecido ósseo peri-implantar. Através do torque reverso de remoção, foi observado uma melhora no processo de reparo ósseo nos grupos BG+GEN e BO+GEN, em contrapartida, o grupo CER+GEN não mostrou diferença estatística quando comparado ao Cerabone[®] in natura. As respostas referentes a microarquitetura óssea provenientes do Micro-CT demonstraram que a funcionalização com genisteína do Biogran[®] e Bio-Oss[®] proporcionou melhorias morfométricas significativas. A genisteína associada ao Biogran[®] e Bio-Oss[®] em ratas com deficiência de estrógeno otimizou o processo de reparo ósseo peri-implantar. Entretanto, o genisteína incorporada ao Cerabone[®] não obteve benefícios.

Palavras-chave: Biomaterial. Genisteína. Estrógeno. Osseointegração.

Abstract

DUARTE, N. D. Evaluation of bone repair after using bone substitutes functionalized by genistein to fill peri-implant bone defects: preclinical study in ovariectomized rats. 2024. Master's Degree (Dissertation) – Dental School, São Paulo State University, Araçatuba, 2024.

ABSTRACT

This study aims to evaluate the performance of the genistein biomolecule incorporated into Biogran[®], Bio-Oss[®] and Cerabone[®], through the sonochemical technique in peri-implant bone defect in the tibia of ovariectomized rats. 70 rats were divided into the following groups: 'CLOT' – negative control; 'BGN' – peri-implant bone defect filled with Biogran[®] in natura; 'BG+GEN' – peri-implant bone defect filled with Biogran[®] functionalized with genistein through sonochemistry; 'BON' – peri-implant bone defect filled with Bio-Oss[®] in natura; 'BO+GEN' – peri-implant bone defect filled with Bio-Oss[®] functionalized with genistein through sonochemistry; 'CERN' – peri-implant bone defect filled with Cerabone[®] in natura; 'CER+GEN' – peri-implant bone defect filled with Cerabone[®] functionalized with genistein through sonochemistry. Euthanasia occurred 28 days after the implant installation surgery. Reverse torque was performed to evaluate the maximum value achieved when removing the implant from the bone. While microtomographic analysis evaluated the microarchitecture of the peri-implant bone tissue. Through the reverse removal torque, an improvement in the bone repair process was observed in the BG+GEN and BO+GEN groups, on the other hand, the CER+GEN group showed no statistical difference when compared to Cerabone[®] in natura. About the bone microarchitecture responses from Micro-CT demonstrated that the functionalization with genistein of Biogran[®] and Bio-Oss[®] provided significant morphometric improvements. Genistein associated with Biogran[®] and Bio-Oss[®] in estrogen-deficient rats optimized the peri-implant bone repair process. However, the genistein incorporated into Cerabone[®] did not provide benefits.

Keywords: Biomaterial. Genistein. Estrogen. Osseointegration.

Lista de figuras

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Técnica da sonoquímica | 40 |
| Figura 2 – Protocolo utilizado na sonoquímica | 40 |
| Figura 3 – Secagem das amostras | 41 |
| Figura 4 – Protocolo cirúrgico de ovariectomia bilateral | 44 |
| Figura 5 – Esquema demonstrando a instalação dos implantes nos grupos experimentais | 46 |
| Figura 6 – Protocolo cirúrgico de confecção do defeito peri-implantar e instalação dos implantes | 47 |
| Figura 7 – Biomaterial preenchendo o defeito peri-implantar | 48 |
| Figura 8 – Linha do tempo experimental | 48 |
| Figura 9 – Reconstrução 3D dos grupos in natura. BGN, BON, CERN | 60 |
| Figura 10 – Reconstrução 3D dos grupos funcionalizados com genisteína. BG+GEN, BO+GEN, CER+GEN | 60 |

Lista de tabelas

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Grupos experimentais de acordo com o teste do biomaterial e número de animais | 43 |
| Tabela 2 – Grupos com diferença estatística ANOVA one way ($p < 0,05$). Comparação entre os grupos CLOT, BGN, BG+GEN, CERN, CER+GEN, BON, BO+GEN | 53 |
| Tabela 3 – Grupos com diferença estatística ANOVA two way ($p < 0,05$). Comparação entre os grupos BGN, BG+GEN, CERN, CER+GEN, BON, BO+GEN | 54 |
| Tabela 4 – BV: Grupos sem diferença estatística ($p < 0,05$). BG, BO, CER | 55 |
| Tabela 5 – BV/TV: Grupos com diferença estatística ($p < 0,05$). BG, BO, CER | 55 |
| Tabela 6 – Tb.Th: Grupos com diferença estatística ($p < 0,05$). BG, BO, CER | 56 |
| Tabela 7 – Tb.N: Grupos com diferença estatística ($p < 0,05$). BG, BO, CER | 57 |
| Tabela 8 – Tb.Sp: Grupos com diferença estatística ($p < 0,05$). BG, BO, CER | 58 |
| Tabela 9 – IS: Grupos sem diferença estatística ($p < 0,05$). BG, BO, CER | 59 |

Lista de gráficos

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1 – Avaliação biomecânica através do torque de remoção aos 28 dias após a instalação dos implantes. Comparação entre os grupos CLOT, BGN, BG+GEN, CERN, CER+GEN, BON, BO+GEN | 52 |
| Gráfico 2 - Avaliação biomecânica através do torque de remoção aos 28 dias após a instalação dos implantes. Comparação entre os grupos com interferência da genisteína | 53 |
| Gráfico 3 – Quantificação do volume ósseo. Comparação entre os grupos BGN, BG+GEN, BON, BO+GEN, CERN, CER+GEN | 54 |
| Gráfico 4 – Quantificação do percentual de volume ósseo. Comparação entre os grupos BGN, BG+GEN, BON, BO+GEN, CERN, CER+GEN | 55 |
| Gráfico 5 – Quantificação da espessura trabecular. Comparação entre os grupos BGN, BG+GEN, BON, BO+GEN, CERN, CER+GEN | 56 |
| Gráfico 6 – Quantificação de número de trabéculas. Comparação entre os grupos BGN, BG+GEN, BON, BO+GEN, CERN, CER+GEN | 57 |
| Gráfico 7 – Quantificação da separação entre trabéculas. Comparação entre os grupos BGN, BG+GEN, BON, BO+GEN, CERN, CER+GEN | 58 |
| Gráfico 8 – Quantificação da superfície de intersecção. Comparação entre os grupos BGN, BG+GEN, BON, BO+GEN, CERN, CER+GEN | 59 |

Lísta de abreviaturas

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-----------------|--|
| - | Negativo |
| % | Porcentagem |
| + | Positivo |
| < | Menor |
| = | Igual |
| °C | Graus |
| a | Altura |
| CAPES | Fundação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior |
| CEUA | Comitê de Ética no Uso de Animais |
| cm | Centímetros |
| FAPESP | Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo |
| FINEP | Financiadora de Estudos e Projetos |
| FC | Faculdade de Ciências |
| FOA | Faculdade de Odontologia de Araçatuba |
| g | Gramas |
| kHz | Quilohertz |
| LSMT | Laboratório para Estudo de Tecidos Mineralizados |
| mg | Miligramas |
| mg/kg | Miligramas por quilograma |
| mg/kg/dia | Miligramas por quilograma por dia |
| ml | Mililitros |
| mm | Milímetros |
| mm ³ | Milímetros cúbicos |
| nm | Nanômetro |
| N.cm | Newton por Centímetro |
| n° | Número |
| OVX | Ovariectomia |
| PVPI | Polivinilpirrolidona-Iodo |
| r ² | Raio ao quadrado |
| rpm | Rotação por minuto |
| UNESP | Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” |
| UV | Ultravioleta |

| | |
|---------------|------------|
| V | Volume |
| W | Watts |
| α | Alfa |
| β | Beta |
| μM | Micrômetro |
| π | Pi |

Sumário

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 29 |
| 2 OBJETIVO | 36 |
| 3 MATERIAIS E MÉTODOS | 38 |
| 3.1 Biomateriais a serem avaliados no estudo | 38 |
| 3.1.1 Biogran® (Zimmer Biomet) | 38 |
| 3.1.2 Bio-Oss® (Geistlich Biomaterials) | 38 |
| 3.1.3 Cerabone® (Straumann) | 38 |
| 3.2 Redução à escala nanométrica dos biomateriais | 38 |
| 3.3 Animais (in vivo) | 41 |
| 3.3.1 Número amostral e delineamento experimental | 41 |
| 3.3.2 Ciclo estral | 43 |
| 3.3.3 Ovariectomia bilateral | 43 |
| 3.3.4 Esterilização e pesagem dos biomateriais pré-cirúrgico | 45 |
| 3.3.5 Cirurgia de confecção do defeito peri-implantar e instalação dos implantes | 45 |
| 3.4 Análises realizadas | 49 |
| 3.4.1 Análise Biomecânica (contra-torque) | 49 |
| 3.4.2 Análise Microtomográfica (Micro-CT) | 49 |
| 3.4.3 Análise Estatística | 50 |
| 4 RESULTADOS | 52 |
| 4.1 Resultados Biomecânicos (contra-torque) | 52 |
| 4.2 Resultados Microtomográficos (Micro-CT) | 54 |
| 4.2.1 Volume Ósseo (BV) | 54 |
| 4.2.2 Percentual de Volume Ósseo (BV/TV) | 55 |
| 4.2.3 Espessura Trabecular (Tb.Th) | 56 |
| 4.2.4 Número de Trabéculas (Tb.N) | 56 |
| 4.2.5 Separação entre Trabéculas (Tb.Sp) | 57 |
| 4.2.6 Superfície de Intersecção (IS) | 58 |
| 5 DISCUSSÃO | 62 |
| 6 CONCLUSÃO | 66 |
| REFERÊNCIAS | 68 |
| ANEXOS | 76 |

Introdução

1 INTRODUÇÃO

Em 1969, Branemårk e colaboradores foram pioneiros ao relatar o fenômeno da formação óssea diretamente em contato com a superfície de um implante de titânio. Esse processo foi denominado osseointegração, sendo uma conexão direta, em magnitude microscópica, entre o osso vital organizado e a superfície de um implante submetido a carga funcional^{1,2}.

A Reabilitação Oral atingiu uma alta previsibilidade em seus tratamentos desde a descoberta da osseointegração. O reestabelecimento da estética e função da cavidade oral com implantes osseointegráveis é um método moderno de tratamento para pacientes edêntulos parciais ou totais³. Para o sucesso da osseointegração, é necessário a biocompatibilidade do material, macrogeometria e microgeometria do implante, protocolo cirúrgico controlado, quantidade e qualidade óssea favorável, além da aplicação adequada da carga mastigatória⁴.

Na clínica odontológica, comumente pacientes que apresentam comprometimento sistêmico buscam a reabilitação oral com implantes osseointegráveis, porém, podem não apresentar quantidade óssea favorável, sendo um desafio para o cirurgião-dentista no momento da instalação de implantes, devido às áreas de atrofia óssea presentes na cavidade oral⁵. Portanto, os substitutos ósseos são uma excelente alternativa para o tratamento da reconstrução do rebordo atrófico, além de ser uma terapia complementar durante o trans operatório para o preenchimento de defeitos ósseos peri-implantares, o que possibilita um volume ósseo adequado para a terapia com implantes osseointegráveis e, contribui para o sucesso clínico⁶.

O desenvolvimento tecnológico dos substitutos ósseos está associado ao avanço dos estudos acerca da biologia do metabolismo ósseo, assim, é possível influenciar seletivamente a qualidade e quantidade da formação do tecido ósseo. Desse modo, é importante o conhecimento a respeito do potencial biológico de cada material para correta indicação clínica.

Quanto à origem, os substitutos ósseos são classificados em: autógeno ou autólogo, homogêneo ou homólogo, heterogêneo ou xenogêneo, sintético ou aloplástico^{7,8}. É importante o conhecimento a respeito das propriedades biológicas e, todos os biomateriais, independente da classificação quanto à origem, são

biocompatíveis e osteocondutores. Essas características referem-se à compatibilidade com tecidos vivos, por não haver toxicidade. A propriedade osteocondutora permite a aposição de osteoblastos em sua superfície e para isso, requer a presença de tecido ósseo pré-existente como fonte de células osteoprogenitoras⁹.

Entre as opções de materiais aloplásticos, o Biogran[®] (Zimmer Biomet 3i, Palm Beach Gardens, FL, USA), é composto por vidro bioativo sintético e não possui potencial imunogênico. É um biomaterial osteocondutor, estimula a produção de células osteogênicas para formação óssea, atua como centros de calcificação para a reparação óssea, possui fácil manipulação e proporciona excelente hemostasia. Além disso, a utilização de um biomaterial aloplástico pode ser enxertado em defeitos ósseos para promover a osseointegração de implantes e a preservação da altura do osso alveolar¹⁰⁻¹³.

Biomateriais heterógenos, como o Bio-Oss[®] (Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Switzerland) é caracterizado por ser um enxerto ósseo anorgânico, de origem bovina australiana, que, segundo as diretrizes da União Europeia é seguro em relação à Encefalite Espongiforme Bovina – BSE. Seus grânulos possuem morfologia óssea semelhante ao osso humano e, os macroporos favorecem a vascularização, além de otimizar a quimiotaxia e permitir a aposição de osteoblastos. Devido a essas características, o Bio-Oss[®] é considerado “gold standard” nos procedimentos de reconstruções ósseas¹⁴⁻¹⁸.

Também bastante utilizado no cotidiano clínico, o Cerabone[®] (Straumann, Basel, Switzerland) é outro exemplo de biomaterial heterógeno indicado para preservação do rebordo alveolar. É produzido através do osso trabecular bovino, ocorre uma remoção térmica do componente orgânico ósseo, preservando uma matriz extracelular residual composta apenas por hidroxiapatita de cálcio¹⁹⁻²².

Contudo, um substituto ósseo com propriedades ideais ainda persiste como um desafio na Implantodontia, principalmente quando utilizado em pacientes com comprometimento sistêmico, o que torna o planejamento cirúrgico mais complexo e o prognóstico menos favorável. Sendo necessário a funcionalização dos biomateriais com biomoléculas para melhorar as propriedades biológicas dos substitutos ósseos e otimizar os resultados clínicos^{8,23}.

No tecido ósseo, as células da linhagem de osteoblastos são grupos que incluem células mesenquimais, pré-osteoblastos, osteoblastos maduros, células de revestimento ósseo e osteócitos. Os osteoblastos são responsáveis pela formação óssea e são essenciais na manutenção da homeostase óssea, que é controlada por uma série de hormônios^{24,25}.

A presença de receptores estrogênicos em osteoblastos foi descrita por Eriksen e colaboradores em 1988, que detectaram a presença de RNA mensageiro (RNAm) estrogênico em osteoblastos, ou seja, receptores de estrógeno (ER α) nessas células.

Os níveis adequados de estrógeno, hormônio esteroide sintetizado pelos ovários, é fundamental para o processo de formação óssea e manutenção de massa óssea²⁶⁻²⁸. Existem evidências de que a diminuição ou ausência de estrógeno leva a progressiva redução da massa óssea. Nessa condição, observa-se a instalação da osteopenia na qual pode progredir para osteoporose, condição severa que compromete a qualidade e a quantidade óssea²⁹.

A osteoporose tem alta prevalência na população mundial, acomete em sua maioria mulheres na menopausa, frente a redução da síntese de estrógeno. Esse comprometimento sistêmico está relacionado ao metabolismo ósseo, devido ao aumento da resposta de reabsorção óssea. Por esse motivo, essa condição pode ser um limitante na reabilitação oral com implantes, devido a possibilidade desses pacientes apresentarem defeitos ósseos peri-implantares, denominados 'gaps', sendo necessário a utilização de enxertos ósseos para auxiliar o travamento inicial do implante²⁹⁻³¹.

A genisteína (C₁₅H₁₀O₅) é um fitoestrógeno e isoflavona, origina-se da soja e seus derivados, cerca de 60% das isoflavonas são genisteína. A genisteína foi isolada pela primeira vez em 1899 e, pertence a família *Fabaceae Genista tinctoria* L^{32,33}. A genisteína possui diferentes atividades biológicas, atua como antioxidante e anti-inflamatório, além de ser usada na prevenção e tratamento coadjuvante de diversas patologias como, psoríase, câncer, diabetes e osteoporose³⁴⁻³⁶.

A genisteína possui semelhança estrutural comparada ao estrógeno por ser uma isoflavona, por isso, mimetiza o estrógeno natural produzido pelos ovários. Esse fitoestrógeno atua nos receptores de estrógeno (ERs α e β), através do mecanismo genômico clássico³⁷. A genisteína atua na ativação e maturação de osteoblastos

através da regulação de ER α relacionadas a expressão gênica mitocondrial que gera grande potencial na prevenção e tratamento da osteoporose³⁸.

Um estudo publicado por Luo e colaboradores em 2022, evidenciou que a genisteína possui efeito antibacteriano na resposta celular *in vitro*, enquanto possui atividade osteogênica que favorece a osseointegração observada no modelo *in vivo*. A genisteína favorece a formação óssea por melhorar a expressão de genes osteogênicos relacionados a osteoblastos enquanto inibem a diferenciação celular em osteoclastos³⁹.

Além dos efeitos da genisteína no tecido ósseo, estudos têm explorado o potencial terapêutico da genisteína na terapia de reposição hormonal e, mostraram que a dosagem de 54 mg de genisteína oral diária reduziram os sintomas da menopausa, ademais, a capacidade desse fitoestrógeno de aumentar a precipitação de matriz extracelular e melhorar a vasodilatação arterial^{28,32,33,40,41}.

A utilização sistêmica da genisteína já foi descrita na literatura em estudos *in vivo*, além de ter sido testada no reparo ósseo alveolar e no reparo peri-implantar em ratas ovariectomizadas, por nossa equipe do Laboratório para Estudos de Tecidos Mineralizados (LSMT) da FOA/UNESP. A terapia com genisteína foi testada sistemicamente em nosso laboratório, as ratas ovariectomizadas foram submetidas ao tratamento com genisteína via gavagem oral durante 120 dias, na posologia 5mg/kg/dia⁴². Os resultados positivos desse estudo relacionados à melhora quanto a atividade das proteínas da matriz extracelular e as respostas de biomineralização, levaram o nosso grupo a testar o efeito local da genisteína, incorporado à superfície de implantes osseointegráveis, gerando patente por privilégio de inovação (número do registro: BR1020210191341), financiado pela FAPESP, esse estudo concluiu que a concentração de 100 μ M de genisteína para funcionalização dos implantes manteve a viabilidade celular sem causar toxicidade em testes realizados *in vitro*, além de apresentar resultados favoráveis quanto ao reparo ósseo na interface osso/implante⁴³.

Em função do excelente desempenho local da genisteína, este estudo tem o intuito de avaliar a genisteína tópica, incrementada à biomateriais (Biogran[®], Bio-Oss[®] e Cerabone[®]) através da sonoquímica, em defeitos peri-implantares, para ser estudado seus benefícios locais.

A escolha do uso da técnica da sonoquímica, deve-se ao fato que, quando comparada à outras técnicas de mistura e homogeneização de materiais, é sustentável⁴⁴. A sonoquímica permite a redução à escala nanométrica de materiais sólidos, bem como sua homogeneização por meio de ultrassom, o que viabiliza uma variedade de materiais nanoestruturados por meio de ondas ultrassônicas em meio líquido, o que causa transformações físico-químicas através de interações entre a radiação e o biomaterial⁴⁵.

Os nanomateriais possuem importantes propriedades que contribuem para o desempenho de biomateriais na Implantodontia. Nanopartículas têm a capacidade de aumentar a reatividade do material devido suas características físico-químicas, além de possuir propriedades ópticas, elétricas, magnéticas e eletroquímicas⁴⁴.

Para a otimização do processo de sonicação, alguns parâmetros são relevantes como frequência, potência e tempo de sonicação. Desse modo, se for seguido o protocolo estabelecido, o biomaterial sonicado é obtido com as propriedades desejadas^{44,46}.

Todos os estudos sonoquímicos relatados na literatura foram realizados na frequência de 20 kHz^{44,47}. A potência de sonicação é importante para determinar o formato e tamanho das nanopartículas. Por isso, a potência de sonicação deve ser usado em níveis adequados^{47,48}. O tempo de sonicação afeta o tamanho das partículas, a sonicação de longa duração, por mais de 6 horas, resulta em nanopartículas heterogêneas⁴⁹. Sendo assim, o estudo de Gomes-Ferreira e colaboradores⁵⁰ testou diferentes tempos para sonicação do Biogran[®] e, foi observado que o tempo de sonicação por 15 minutos apresentou melhor desempenho devido às propriedades celulares observadas no biomaterial sonicado.

Portanto, a técnica da sonoquímica é um método viável e eficiente na incorporação de biomoléculas para funcionalização de biomateriais, o que contribui para o desenvolvimento de novos biomateriais para utilização em pacientes que apresentem comprometimento sistêmico, como a osteopenia/osteoporose.

O modelo de ratas ovariectomizadas traz um desafio a mais para os biomateriais a serem testados neste estudo, além da possibilidade de avaliar a interação da genisteína local no sítio reparacional onde a deficiência de estrógeno estará em vigência. Um estudo experimental *in vivo* em ratas ovariectomizadas

evidenciou que a osteopenia/osteoporose, devido a deficiência de estrógeno, possui influência no metabolismo ósseo peri-implantar. Portanto, o comprometimento sistêmico dificulta o travamento inicial do implante na cortical óssea superior e exacerba a reabsorção óssea que supera a formação óssea³⁰.

Vale destacar que nosso grupo tem desenvolvido diversos estudos testando diferentes biomateriais submetidos à técnica sonoquímica e o seu efeito individualizado no preenchimento de defeitos ósseos⁵⁰⁻⁵³. Por esse motivo, para o presente estudo, o nosso enfoque será no desempenho da biomolécula genisteína que será agregada aos diferentes biomateriais testados sobre o reparo peri-implantar, na presença de animais com tecido ósseo comprometido, o que constituirá um desafio a mais para as diferentes combinações de biomateriais a serem avaliadas.

6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos foi possível concluir que a genisteína associada ao Biogran® e ao Bio-Oss® em ratas com deficiência de estrógeno otimizou o processo de reparo ósseo peri-implantar. Entretanto, a genisteína incorporada ao Cerabone® não obteve benefícios. No entanto, mais análises desses grupos devem ser feitas para verificar mais benefícios da genisteína para osseointegração.

Referências

REFERÊNCIAS

1. BRANEMÅRK, P. I. *et al.* Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. **Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery Supplementum**, v. 3, n. 2, p. 81-100, 1969.
2. BRANEMÅRK, P. I. *et al.* Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw: experience from a 10-year period. **Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery Supplementum**, v. 16, p. 1-132, 1977.
3. MARTINS, V. *et al.* Osseointegração: análise de fatores clínicos de sucesso e insucesso. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v. 32, n. 1, p. 26-31, 2011.
4. FAVERANI, L. P. *et al.* Osseointegrated implants: evolution and success. **Salusvita**, v. 30, n. 1, p. 47-58, 2011.
5. ALBREKTSSON, T.; ALBREKTSSON B. Osseointegration of bone implants: A review of an alternative mode of fixation. **Acta Orthopaedica Scandinavica**, v. 58, p. 567-577, 1987.
6. SCOMBATTI, S. L.; MORAES JÚNIOR, E. F.; CARVALHO, E. B. S. Reconstrução óssea do rebordo alveolar para aumento do suporte labial. **INPerio**, v. 4, n. 6, p. 1058-1060, 2019.
7. OKAMOTO, T. *et al.* Homogenous implant in rat tibias of matrix preserved in 98% glycerin: histomorphologic study. **Brazil Dentistry Journal**, v. 11, n. 2, p. 79-87, 2000.
8. PERRI, P. S.; PELLIZZER, E. P. **Fundamentos em implantodontia: uma visão contemporânea**. 2. ed. Nova Odessa: Editora Napoleão Quintessence, 2015.
9. FARDIN, A. C. *et al.* Bone graft in dentistry: review of literature. **Innovations Implant Journal: Biomaterials and Esthetics**, v. 5, n. 3, p. 48-52, 2010.
10. VEIS, A. A. *et al.* Bone regeneration around implants using spherical and granular forms of bioactive glass particles. **Implant Dentistry**, v. 15, n. 4, p. 386-394, 2006.

11. MENEZES, J. D. *et al.* Bioactive glass added to autogenous bone graft in maxillary sinus augmentation: a prospective histomorphometric, immunohistochemical, and bone graft resorption assessment. **Journal of Applied Oral Science**, v. 26, p. 20170296, 2018.
12. FRIGÉRIO, P. B. *et al.* Effect of topical PTH 1-34 functionalized to Biogran® in the process of alveolar repair in rats submitted to orchietomy. **Materials**, v. 15, n.1, p. 207, 2021.
13. MICHELETTI, C. *et al.* From Tissue retrieval to electron tomography: nanoscale characterization of the interface between bone and bioactive glass. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 18, n. 182, p. 20210181, 2021.
14. BERGLUNDTH, T.; LINDHE, J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. **Clinical Oral Implants Research**, v. 8, n. 2, p. 117-124, 1997.
15. VAN HOUTT, C. I. A. *et al.* The performance of CPC/PLGA and Bio-Oss for bone regeneration in healthy and osteoporotic rats. **Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials**, v. 106, n. 1, p. 131-142, 2018.
16. KEIL, C. *et al.* Histological evaluation of extraction sites grafted with Bio-Oss Collagen: Randomized controlled trial. **Annals of Anatomy**, v. 237, p. 151722, 2021.
17. ZHUANG, G. *et al.* Influence of different incision designs on bone increment of guided bone regeneration (Bio-Gide collagen membrane + Bio-Oss bone powder) during the same period of maxillary anterior tooth implantation. **Bioengineering**, v. 12, n.1, p. 2155-2163, 2021.
18. ZHANG, J. Y. *et al.* Safety and efficacy of midface augmentation using Bio-Oss bone powder and Bio-Gide collagen membrane in Asians. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 3, p. 959, 2023.
19. RADETIC, A. T. J. *et al.* CSBD-healing in rats after application of bovine xenogeneic biomaterial enriched with magnesium alloy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 9089, 2021.

20. DALAPRIA, V. *et al.* LED photobiomodulation therapy combined with biomaterial as a scaffold promotes better bone quality in the dental alveolus in an experimental extraction model. **Lasers in Medical Science**, v. 37, n. 3, p. 1583-1592, 2022.
21. KLASSMANN, F. A. *et al.* A randomized trial of the bone formation after maxillary sinus floor augmentation with bovine hydroxyapatite (Cerabone®) and photobiomodulation: histomorphometric and immunohistochemical analysis. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 15, n. 7, p. 542-550, 2023.
22. PELOZA, O. C. *et al.* Dynamics of CSBD-healing after implementation of dentin and xenogeneic bone biomaterial. **Materials**, v. 16, n. 4, p. 1600, 2023.
23. NAGAHARA, K. *et al.* Osteogenesis of hydroxyapatite and tricalcium phosphate used as a bone substitute. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 7, n. 1, p. 72-79, 1992.
24. LONG, F. Building strong bones: molecular regulation of the osteoblast lineage. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 13, n. 1, p. 27-31, 2011.
25. CHEN, F. *et al.* Isolation and culture of human primary osteoblasts: Comparing the effects of differences in method details on osteoblast characteristics. **Genes & Diseases**, v. 11, n. 2, p. 546-549, 2024.
26. ERIKSEN, E. F. *et al.* Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. **Science**, v. 241, n. 4861, p. 84-86, 1988.
27. COMPSTON, J. E. Sex steroids and bone. **Physiological Reviews**, v. 81, n. 1, p. 419-447, 2001.
28. YANG, T. S. *et al.* Effects of standardized phytoestrogen on Taiwanese menopausal woman. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 51, n. 2, p. 229-235, 2012.
29. AMADEI, S.U. *et al.* Effect of estrogen deficiency on bone turnover and bone repair. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 1, p. 5-12, 2017.
30. WAGNER, F. *et al.* Does osteoporosis influence the marginal peri-implant bone level in female patients? A cross-sectional study in a matched collective.

- Clinical Implant Dentistry and Related Research**, v. 19, n. 4, p. 616-623, 2017.
31. INOUE, S. *et al.* Effect of ovariectomy induced osteoporosis on metaphysis and diaphysis repair process. **Injury**, v. 52, p. 1300-1309, 2021.
 32. YU, L. *et al.* Genistein: Dual role in women's health. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 3048, 2021.
 33. GARBIEC, E. *et al.* Genistein – Opportunities related to an interesting molecule of natural origin. **Molecules**, v. 27, n. 3, p. 815, 2022.
 34. POTTER, S.M. *et al.* Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 68, n. 6, p. 1375S-1379S, 1998.
 35. MEI, J.; YEUNG, S. S.; KUNG, A. W. High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal woman. **Journal Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 86, n. 11, p. 5217-5221, 2001.
 36. RASHEED, S. *et al.* Therapeutic potentials of genistein: new insights and perspectives. **Journal of Food Biochemistry**, v. 46, n. 9, p. e14228, 2022.
 37. KUIPER, G. G. *et al.* Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. **Endocrinology**, v. 139, n. 10, p. 4252-4263, 1998.
 38. WU, G. J. *et al.* genistein triggers translocation of estrogen receptor-alpha in mitochondria to induce expressions of ATP synthesis-associated genes and improves energy production and osteoblast maturation. **The American Journal of Chinese Medicine**, v. 49, n. 4, p. 901-923, 2021.
 39. LUO, S. *et al.* Genistein loaded into microporous surface of nano tantalum/PEEK composite with antibacterial effect regulating cellular response in vitro and promoting osseointegration in vivo. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 125, p. 104972, 2022.
 40. MORABITO, N. *et al.* Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind

- placebo-controlled study. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 17, n. 10, p. 1904-1912, 2009.
41. THANGAVEL, P. *et al.* Genistein as potential therapeutic candidate for menopausal symptoms and other related diseases. **Molecules**, v. 24, n. 21, p. 3892, 2019.
42. BATISTA, F. R. S. **Avaliação do reparo ósseo na interface osso/implante em ratas com deficiência de estrógeno tratadas com fitoestrógeno genisteína. Análise histométrica, imunoistoquímica, microtomográfica, biomecânica, e por microscopia confocal a laser.** 2018. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2018.
43. HASSUMI, J. S. **Avaliação do efeito sinérgico entre Risedronato sistêmico e Genisteína local sobre o reparo peri-implantar em ratas com deficiência de estrógeno e síndrome metabólica.** 2021. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2021.
44. KUMAR, R.; KUMAR, V. B.; GEDANKEN, A. Sonochemical synthesis of carbon dots, mechanism, effect of parameters, and catalytic, energy, biomedical and tissue engineering applications. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 64, p. 105009, 2020.
45. ARRUDA, L. B. *et al.* Morphological modifications and surface amorphization in ZnO sonochemically treated nanoparticles. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 20, n. 3, p. 799-804, 2013.
46. MOHANDÉS, F.; NIASARI-SALAVATI, M. Sonochemical synthesis of silver vanadium oxide micro/nanorods: solvent and surfactant effects. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 20, p. 354-365, 2013.
47. BROTHIE, A.; GRIESER, F.; ASHOKKUMAR, M. Effect of power and frequency on bubble size distributions in acoustic cavitation. **Physical Review Letters**, v. 102, n. 8, p. 084302, 2009.

48. KANDJANI, A. E.; TABRIZ, M. F.; POURABBAS, B. Sonochemical synthesis of ZnO nanoparticles: the effect of temperature and sonication power. **Materials Research Bulletin**, v. 43, p. 645-654, 2008.
49. MOREL, M. H. *et al.* Effects of temperature, sonication time, and power settings on size distribution and extractability of total wheat flour proteins as determined by size-exclusion high-performance liquid chromatography. **Cereal Chemistry Journal**, v. 77, p. 685-691, 2000.
50. GOMES-FERREIRA, P. H. S. *et al.* Sonochemical time standardization for bioactive materials used in peri-implant defects filling. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 56, p. 437-446, 2019.
51. LISBOA-FILHO, P. N. *et al.* Bone repair with raloxifene and bioglass nanoceramic composite in animal experiment. **Connective Tissue Research**, v. 58, n. S1, p. 97-100, 2018.
52. GOMES-FERREIRA, P. H. S. *et al.* PTH 1-34-functionalized bioactive glass improves peri-implant bone repair in orchietomized rats: Microscale and ultrastructural evaluation. **Biomaterials Advances**, v. 134, p. 112688, 2022.
53. SIQUEIRA, N. B. *et al.* Different responses of heterogeneous graft presentations in bone reconstructions during sinus lift elevation surgery: an immunolabeling and histomorphometric study performed in rabbits. **Frontiers of Oral and Maxillofacial Medicine**, v. 4, n. 1, p. 1-13, 2022.
54. LONG J. A.; EVANS, H. M. The oestrus cycle in the rat and its related phenomena. **Memoirs of the University of California**, v. 6, p. 1-148, 1922.
55. TEÓFILO, J. M. *et al.* Comparação entre dois protocolos experimentais para promover osteoporose no osso maxilar e na tíbia proximal de ratas. **Pesquisa Odontológica Brasileira**, v. 17, n. 4, p. 302-306, 2003.
56. MONTEIRO, N. G. **Avaliação das respostas de biomineralização pelo *Rubus coreanus* frente à deficiência de estrogênio.** Um estudo translacional. 2022. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

57. VON WOWERN, N.; KOLLERUP, G. Symptomatic osteoporosis: a risk factor for residual ridge reduction of the jaws. **Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 67, n. 5, p. 656-660, 1992.
58. SHAPURIAN, T. *et al.* Quantitative evaluation of bone density using the Hounsfield index. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 21, n. 2, p. 290-297, 2006.
59. DRAGE, N. A. *et al.* A comparison of bone mineral density in the spine, hip, and jaws of edentulous subjects. **Clinical Oral Implants Research**, v. 18, p. 496-500, 2007.
60. LIRANI-GALVÃO, A. P. R.; LAZARETTI-CASTRO, M. Physical approach for prevention and treatment of osteoporosis. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, p. 171-178, 2010.
61. GOMES-FERREIRA, P. H. S. *et al.* Teriparatide improves microarchitectural characteristics of peri-implant bone in orchietomized rats. **Osteoporosis International**, v. 31, n. 9, p. 1807-1815, 2020.
62. GOMES-FERREIRA, P. H. S. *et al.* Evaluation of Vitamin D isolated or associated with Teriparatide in peri-implant bone repair in tibia of orchietomized rats. **Biology**, v. 12, n. 2, p. 228, 2023.
63. YAMAZAKI, M. *et al.* Bone reactions to titanium screw implants in ovariectomized animals. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 87, n. 4, p. 411-418, 1999.
64. XIAO, J.R. *et al.* The biomechanical analysis of simulating implants in function under osteoporotic jawbone by comparing cylindrical, apical tapered, neck tapered, and expandable type implants: a 3-dimensional finite element analysis. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 69, n. 7, p. e273-e278, 2011.
65. CHRCANOVIC, B. R.; ALBREKTSSON, T.; WENNERGERG, A. Reasons for failures of oral implants. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 41, n. 6, p. 443-476, 2014.
66. LEMOS, C. A. A. *et al.* Do dental implants placed in patients with osteoporosis have higher risks of failure and marginal bone loss compared to those in healthy

- patients? A systematic review with meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, v. 27, p. 2483-2493, 2023.
67. LEMOS, C. A. A. *et al.* Effect of bone quality and bone loss level around internal and external connection implants: A finite element analysis study. **Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 125, n. 1, p. 137.e1-137.e10, 2021.
68. NISHIDE, Y. *et al.* Combined effects of soy isoflavones and β - Carotene on osteoblast differentiation. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 12, p. 13750-13761, 2015.
69. LIAO, M.H. *et al.* Genistein induces oestrogen receptor- α gene expression in osteoblasts through the activation of mitogen-activated protein kinases/ NF- κ B/activator protein-1 and promotes cell mineralization. **British Journal of Nutrition**, v. 111, n. 1, p. 55-63, 2014.
70. WANG, X. *et al.* Genistein absorbed mesoporous bioactive glass with enhanced osteogenesis properties. **Biotechnology Letters**, v. 42, p. 321-328, 2020.
71. SARKAR, N.; BOSE, S. Controlled release of soy isoflavones from multifunctional 3D printed bone tissue engineering scaffolds. **Acta Biomaterialia**, v. 114, p. 407-442, 2020.
72. ZHANG, Q. *et al.* Histomorphometric study of new bone formation comparing defect healing with tree bone grafting materials: the effect of osteoporosis on graft consolidation. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 33, n. 3, p. 645-652, 2018.