FACSETE
Faculdade Sete Lagoas
Recredenciamento Portaria MEC 278/2016 - D.O.U 19/04/2016

FACULDADE DE TECNOLOGIA DE SETE LAGOAS

NATÁLIA DOS SANTOS SANCHES

Estudo da avaliação topográfica de uma superfíce de implante biomimética modificada com Odanacatib

Sete Lagoas
2024

NATÁLIA DOS SANTOS SANCHES

Estudo da avaliação topográfica de uma superfíce de implante biomimética modificada com Odanacatib

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu do Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para conclusão do Curso de Especialização em Implantodontia, na área de concentração: Implantodontia.

Orientador: Prof°. Dr. Idelmo Rangel Garcia Júnior

Sete Lagoas
2024

Catalogação Anglo-Americano

Federação Brasileira de Associações de Bibliotecários, Cientistas da Informação e Instituições

Sanches, Natália dos Santos.
Estudo da avaliação topográfica de uma superfície de implante biomimética modificada com Odanacatib/Natália dos Santos Sanches. – Araçatuba, 2024
28 f. : il. ; graf.
Orientador: Prof. Dr. Idelmo Rangel Garcia Júnior
Monografia (especialização) – Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas, 2024

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

I. Título

II. Idelmo Rangel Garcia Júnior

Monografia intitulada "Estudo da avaliação topográfica de uma superfície de implante biomimética modificada com Odanacatib" de autoria do aluno Natália dos Santos Sanches, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

_____

Professor Idelmo Rangel García Júnior- Núcleo de Educação Continuada em Odontologia - NEC ODONTO – Orientador

_____

Professora Juceléia Maciel Núcleo de Educação Continuada em Odontologia - NEC ODONTO

Sete Lagoas - MG,____/____/____

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 de que ao seu lado irei muito mais longe!

Aos meus pais **Janaina de Sousa Santos Sanches e Edson Roberto Sanches**, que acima de tudo investiram em mim e me apoiaram para que eu pudesse concluir este curso de especialização. Vocês sempre estiveram ao meu lado, me auxiliando para que eu possa ser independente, disciplinada e educada. Cada decisão tomada requer sacríficos, 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 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. Agradeço de coração por todas as oportunidades ao longo do período de graduação e pós-graduação. O senhor sempre esteve presente, me fornecendo todo suporte. Obrigada professor.

A professora **Juceléia Maciel**, por todos os ensinamentos, paciência e suporte com os procedimentos. Sua ajuda foi imprescindível para minha formação.

Aos **funcionários do Núcleo de Educação Continuada em Odontologia-NEC ODONTO de Araçatuba** por todo suporte e auxílio durante o curso. Por toda paciência e consideração.

Sanches NS. **Estudo da avaliação topográfica de uma superfície de implante biomimética modificada com Odanacatib**. 2024. 28 f. Monografia (especialização) – Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas, Minas Gerais, 2024.

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 deste trabalho foi avaliar a caracterização morfológica e composição química das superfícies de implantes modificadas por duplo ataque ácido (GC), por solução de fluido corpóreo (SBF) (GX) e pelo princípio ativo Odanacatib (GO) na concentração de 0,26mg/ml através do método biomimético. Foram designados 12 implantes de titânio comercialmente puro, sendo igualmente subdivididos entre os grupos para a realização da análise topográfica. Após avaliação das amostras, a análise de microscopia eletrônica de varredura revelou que todos os grupos apresentaram uma superfície homogeneamente rugosa e irregular, com deposição de cristais de hidroxiapatita (HA) nos GX e no GO. Na análise de energia dispersiva de raio x o GC apresentou titânio (Ti) puro, o GX apresentou Ti, Oxigênio (O), Sódio (Na), Fósforo (P), Cálcio (Ca) e Cloro (Cl), e o GO Ti, O, P, Cl e Ca. As modificações de superfície propostas neste trabalho se mostraram características favoráveis à osseointegração, com destaque para as superfícies biomiméticas, ao apresentarem morfologia mais globular e cristais de HA) evidenciando o efeito tópico.

Palavras-chave: Osseointegração. Titânio. Catepsina K.

Sanches NS. **Topographic evaluation of a biomimetic implant surface modified with Odanacatib.** 2024. 28. f. Monograph (Specialization) - Faculty of Technology of Sete Lagoas, Minas Gerais, 2024.

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 of this study was to evaluate the morphological and chemical composition of the implant surfaces modified by double acid attack (GC), body fluid solution (SBF) (GX), and the active ingredient Odanacatib (GO) at a concentration of 0,26mg/ml by biomimetic method. In the scanning electron microscopy analysis, all groups showed a homogeneously rough and irregular surface, with deposition of hydroxyapatite crystals (HA) in GX and GO. In the analysis of energy dispersive x-ray GC presented pure titanium (Ti), GX presented Ti, Oxygen (O), Sodium (Na), Phosphorus (P), Calcium (Ca), and Chlorine (Cl), and GO Ti, O, P, Cl and Ca. The surface modifications proposed in this work showed favorable characteristics to osseointegration, especially biomimetic surfaces, presenting more globular morphology and HA crystals) showing the topical effect.

Keywords: Osseointegration. Titanium. Cathepsin K.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - 1ª Fase de modificação por ácido dos GC, GX e GO 15

Figura 2 - Implantes imersos na solução de NaOH 16

Figura 3 - Preparação do simulador de fluído corpóreo 16

Figura 4 - Solução de fluído corpóreo com Odanacatib 17

Figura 5 - Implantes imersos em SFC e SFC com Odanacatib 17

Figura 6 - Banho dos implantes na etapa final do tratamento de superfície dos GX e GO 18

Figura 7 - Microscopia eletrônica de varredura das superfícies experimentais dos grupos: GC, GX e GO 20

Figura 8 - Espetroscopia energia Dispersiva de Raio X do GC 21

Figura 9 - Espetroscopia energia Dispersiva de Raio X do GX 21

Figura 10 - Espetroscopia energia Dispersiva de Raio X do GO 21

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC	Acidente vascular cerebral
Au	Ouro
C	Carbono
Ca	Cálcio
CaP	Fosfato de Cálcio
Catkl	Protease de cisteína lisossomal catepsina K
Cl	Cloro
EDS	Energia Dispersiva de Raios X
GC	Grupo Controle
GO	Grupo modificado por Odanacaib
GX	Grupo modificado por SFC
LOFT	Long-term Odanacatib Frature Trial
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
Mg/L	Miligrama por Litro
Ml	Mililitros
Ml/Kg	Mililitro por quilo
Mm	Milímetro
Mol.L-1	Mol Litro
N	Nitrogênio
Na	Sódio
NAOH	Hidróxido de Sódio
O	Oxigênio
ODN	Odanacatib
ºc	Graus célsius
OVX	Ovariectomizada
P1NP	Formação óssea tipo I
P	Fósforo
ph	Potencial hidrogeniônico
sCTx	C séricos de colágeno tipo I
SFC	Solução de Fluido Corpóreo
SHAM	Grupo controle isento de tratamento e alteração sistêmica

Si	Silício
Ti	Titânio
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **11**
2 OBJETIVOS **14**
3 MATERIAIS E MÉTODOS **15**
3.1 Tratamento dos Implantes **15**
3.1.1 Preparação da Superfície Teste e Controle **15**
4 ANÁLISES PROPOSTAS **19**
4.1 Análise de topográfica **19**
5 RESULTADOS **20**
5.1 Análise Topográfica **20**
6 DISCUSSÃO **22**
7 CONCLUSÃO **24**
REFERÊNCIAS **25**

1 INTRODUÇÃO

A reabilitação com implantes dentários tem ganhado cada vez mais destaque ao permitir a restauração estético-funcional do sistema estomatognático através de propriedades mecânicas adequadas, estabilidade oclusal e osseointegração (CRUZ, M.B, 2022 e SANTOS, A.F.P 2023). Em que osseointegração é a base para o sucesso clínico dessas reabilitações (YOUNIS et al., 2010 e MAZZO et al., 2012). A topografia e as propriedades químicas das superfícies dos implantes dentários são determinantes da taxa e da qualidade da formação de novo osso.

Os pesquisadores destacaram que a superfície rugosa aumentou a área de contato da interface osso-implante, a adesão dos osteoblastos e promoveu a adsorção seletiva de proteínas, facilitando assim a osseointegração. Para otimizar essas superfícies, pesquisas com superfícies bioativas melhoram a combinação de princípios ativos com efeitos osteocondutores, estimulando a osteogênese e a fixação de implantes ósseos (CRUZ, M.B 2022 e LOTINUN S, 2013).

A osseointegração é uma reação biológica que se inicia com a angiogênese e osteocondução dos osteoblastos, que entram em contato com a superfície do implante, diferenciam-se em osteoblastos e secretam matriz óssea, até que o processo de osteogênese atinja um platô. A restauração da homeostase é alcançada através da remodelação óssea, alcançando essencialmente um equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea. Os osteoclastos desempenham um papel importante neste processo, pois secretam a cisteína protease lisossomal catepsina K (CatKI) para degradação de proteínas da matriz óssea e ácidos para desmineralização da hidroxiapatita, conseguindo assim uma ligação funcional entre o tecido ósseo e a superfície do implante. terminologia (PENNYPACKER et al., 2011; CUSICK et al., 2012; MENDES; DAVIES, 2016).

Na literatura, além da modificação morfológica, um dos principais objetivos da pesquisa em tratamento de superfície é a incorporação química de princípios ativos com propriedades bioativas, osteocondutoras e até mesmo osteoindutoras que, além da inibição a longo prazo da reabsorção óssea, também possam otimizar e estimular a formação óssea. terminologia (CHAPURLAT et al., 2007; STPAN et al., 2007).

Dentre os diferentes métodos de incorporação de compostos disponíveis na literatura, o tratamento biomimético cobrindo a superfície do implante com soluções

de fluidos corporais (SFC) proporciona a liberação de fatores osteogênicos no local da implantação, atuando como substâncias carreadoras (drug delivery). Estudos também demonstraram sua eficácia quando utilizado em combinação com fosfato de cálcio e medicamentos antirreabsortivos (QUEIROZ et al., 2013 e SANCHES, 2020).

Dentre os princípios ativos disponíveis na indústria e na literatura, cabe-se introduzir o Odanacatib (ODN), um inibidor altamente seletivo e sensível da capetpsina K (CTsK), que por sua vez, é a principal enzima que impulsiona a reabsorção durante a reconstrução óssea. Em outras palavras, o ODN atua na inibição da reabsorção óssea sem afetar a formação óssea, além de aumentar a densidade mineral óssea (DMO). No entanto, o ODN foi interrompido no estudo de fase III do Long-term Odanacatib Frature Trial (LOFT), devido ao potencial risco de acidente vascular cerebral (AVC) (RONGJIN, *et al.,* 2023).

Estudos revelam que o ODN apresenta vantagens em relação a ação dos bisfosfonatos, pois reduz a eficiência de reabsorção das células, mas não altera as outras funções osteoclásticas normais, como diferenciação, migração e polarização (DUONG, 2012; MUISE *et al*., 2016). Por não ocorrer a morte dos osteoclastos, visto que os sinais entre as células osteoblasticas e osteoclasticas podem continuar de forma inalterada, conclui- se que o efeito reproduzido pelos CTsK é substancial na formação óssea e na inibição da reabsorção, por atuar de forma exclusiva nos osteoclastos (RONGJIN, *et al.,* 2023).

Seguindo as resultantes destas pesquisas apresentadas, cabe-se afirmar que o ODN 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 coelhas ovariectomizados, demonstraram que o ODN preveniu a perda óssea, juntamente com o alendronato, porém, o grupo que recebeu ODN teve uma diminuição menos significativa no nível de marcadores de formação óssea do que o grupo que recebeu alendronato (PENNYPACKER *et al*., 2009; CABAL *et al*., 2013 e WILLIAMS *et al*., 2013).

Em uma revisão e meta-análise de estudos clínicos randomizados e controlados por placebo publicados em 2023, mostraram que o ODN aumentou significativamente a DMO e reduziu em 48,31% as concentrações de telopeptídeos C séricos de colágeno tipo I (sCTx) e em 56,54%, N-telopeptídeo/creatinina urinária (uNTx/Cr) em pacientes com osteoporose, em comparação com grupo controle

placebo. Em termos de formação óssea, pacientes em tratamento contínuo com ODN apresentaram aumento do pró-peptídeo N-terminal, marcador de formação óssea tipo I (P1NP) (ROGNJIN *et al*., 2023).

A literatura carece de estudo de caracterização de superfícies associado ao Odanacatib para mapear suas propriedades topográficas e perfil físico-químico para trazer previsibilidade do 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).

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi avaliar a caracterização morfológica e a composição química das superfícies de implantes modificadas por duplo ataque ácido (GC), por solução de fluido corpóreo (SBF) (GX) e pelo princípio ativo Odanacatib (GO) na concentração de 0,26mg/ml através do método biomimético.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tratamento dos Implantes

3.1.1 Preparação da Superfície Teste e Controle

1ª Fase: Modificação por ácido:

Nesta fase, as superfícies dos 12 implantes de titânio comercialmente puros foram submetidas ao tratamento por subtração ácida por imersão em ácido nítrico, sulfúrico e clorídrico, o que resultou em erosão superficial (Figura 1A, B e C). A concentração dos ácidos, o tempo e a temperatura são fatores que determinam a microestrutura da superfície. A concentração e o tempo de exposição dos ácidos empregados constituem o segredo de indústria patenteados.

Figura 1 - 1ª Fase de modificação por ácido dos GC, GX e GO



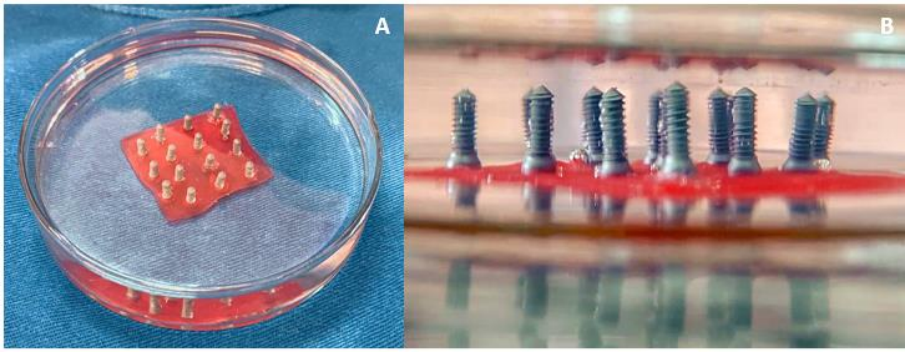
Modificação por subtração ácida em banhos:
A) Ácido nítrico**;**
B) Ácido sulfúrico**;** e
C) Ácido clorídrico.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2023)

2ª Fase: Modificação da superfície pelo método biomimético e deposição de odanacatib pelo mesmo nos implantes testes:

Nesta outra fase, a superfície dos implantes foi modificada por SFC e ODN segundo o método biomimético de modificação de superfície, que imita o processo biológico de formação de tecido duro em corpo (ABE; KOKUBO; YAMAMURO, 1990; APARECIDA *et al*., 2005; QUEIROZ *et al*., 2013) em dois ciclos. Os implantes foram imersos em 50 mililitros (ml) de solução de Hidróxido de Sódio (NaOH) e 5,0 Mol Litro (Mol.L-1) e colocados em estufa por um período de 24 horas a 60 graus célsius (ºC), para a ativação da superfície (Figura 2A, B). Em seguida , os mesmos foram mantidos, posteriormente, em estufa por um período de 3 horas a 60ºC para secagem da superfície.

Figura 2 – Implantes imersos na solução de NaOH

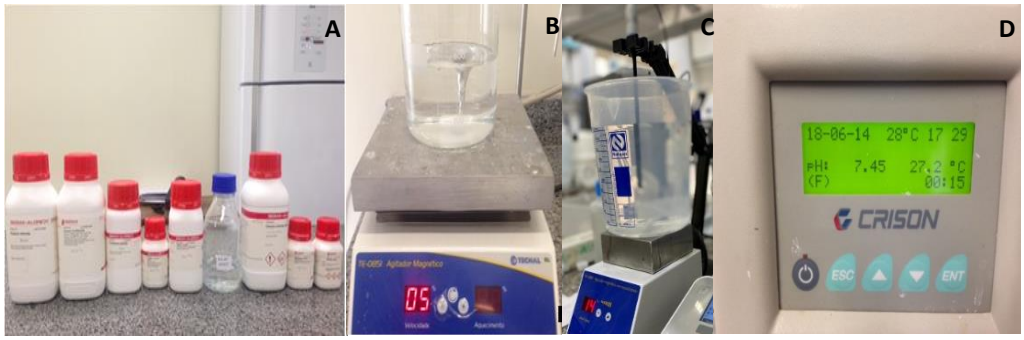


A) Implantes imobilizados verticalmente imergidos pela solução de NaOH; e
B) Vista de perfil dos implantes na solução.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2023)

Posteriormente, os implantes foram imersos em 300 ml de SFC modificada, que simula os fluidos corpóreos por apresentar composição iônica e o potencial hidrogeniônico (pH) semelhantes ao do plasma sanguíneo (Figura 3A, B, C e D). Em seguida o Odanacatib a 0,26mg/ml foi homogeneizado na solução de SFC (Figura 4A, B e C).

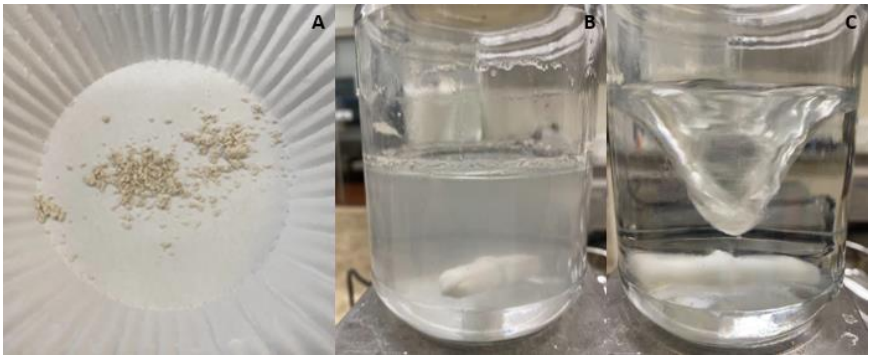
Figura 3 - Preparação do simulador de fluído corpóreo



A) Elementos químicos utilizados no preparo o SFC;
B) Homogeneização da solução com agitador orbita;
C) Ajuste do pH do SFC, e
D) Alcance do pH desejado

Fonte: Elaborado pelo Autor (2023)

Figura 4 – Solução de fluído corpóreo com Odanacatib

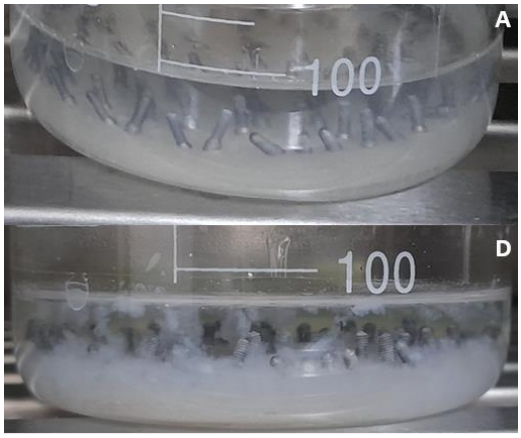


A) Pesagem do composto Odanacatib na proporção de 0,26mg/L;
B) Recipiente de vidro em com SFC e Odanacatib a 0,26mg/L; e
C) Homogeneização da SFC com Odanacatib por meio do agitador orbitário.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2023)

Os implantes permaneceram imersos nas soluções correspondentes a cada grupo por um período de 4 dias com trocas a cada 24 horas, em estufa a 37ºC e pH 7.45, para que houvesse o recobrimento pelo SFC e pelo composto Odanacatib (HY-10042-Odanacatib (Synonyms: MK-0822) 5mg- MCE) nas superfícies (Figura 5A e B).

Figura 5 – Implantes e discos imersos em SFC e SFC com Odanacatib



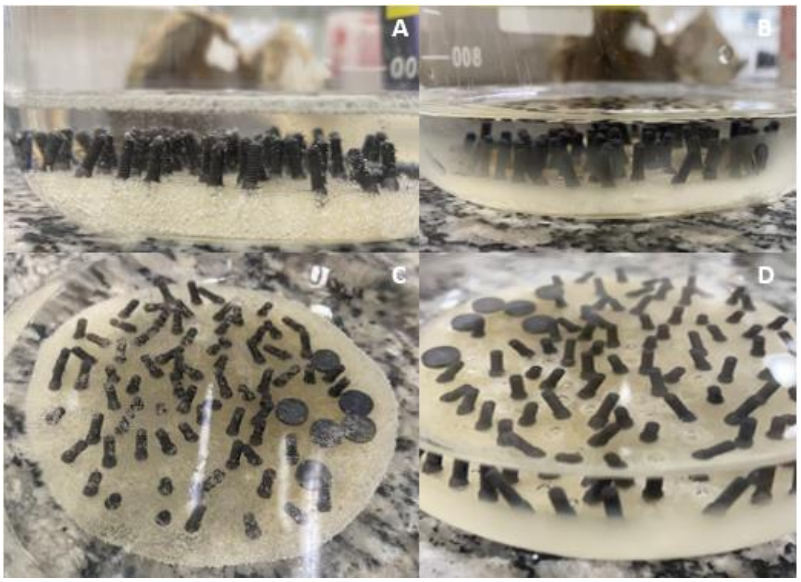
A) Implantes do GX submersos em SFC;
B) Discos submersos em SFC em uma placa de petri identificada;
C) Discos submersos em SFC;
D) Implantes do GO submersos em SFC com Odanacatib 0,26mg/ml;
E) Discos submersos em SFC com Odanacatib 0,26mg/ml em uma placa de petri identificada; e
F) Discos submersos em SFC com Odanacatib 0,26mg/ml.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2023)

Após esta fase, os implantes passaram por banhos em peróxido de hidrogênio volume 10 por 4 horas, com trocas periódicas de hora em hora (Figura 6A, B e C); em solução salina fisiológica 0,9 porcentagem (%) por 10 minutos e lavagem

rápida em álcool absoluto. Após os banhos, os implantes foram mantidos em estufa por um período e 3 horas a 60ºC para secagem da superfície.

Figura 6 – Banho dos implantes na etapa final do tratamento de superfície dos grupos GX e GO



A) Vista de perfil dos implantes submersos na solução de Peróxido de Hidrogênio de volume 10;
B) Vista de perfil dos implantes submersos na solução de Soro Fisiológico à 0,9%;
C) Vista superior dos implantes submersos na solução de Peróxido de Hidrogênio de volume 10; e
D) Vista superior dos implantes submersos na solução de Soro fisiológico à 0,9%.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2023)

4 ANÁLISES PROPOSTAS

4.1 Análise de topográfica

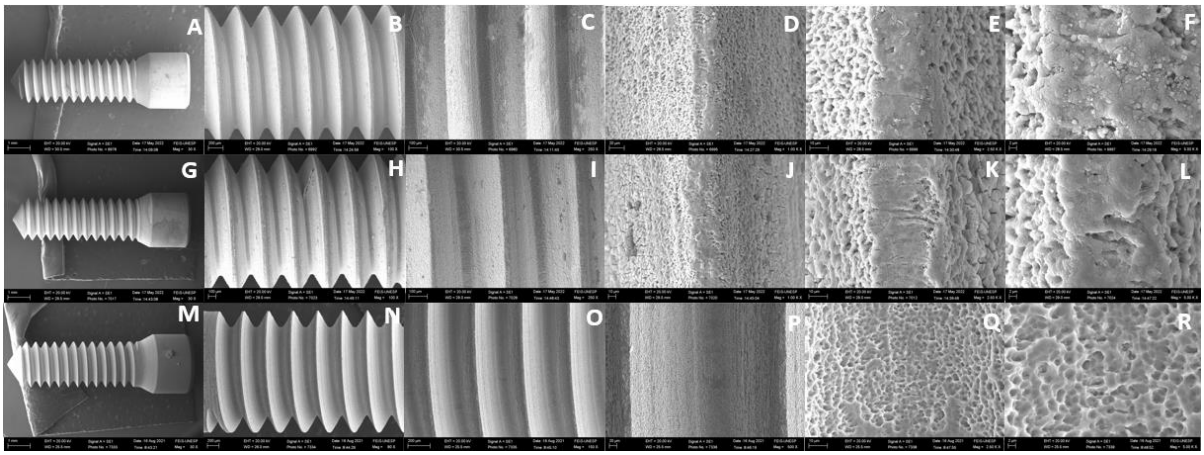
Dois implantes de cada grupo experimental foram analisados quanto à topografia, previamente à instalação nas tíbias, por microscopia eletrônica de varredura (MEV) (MEV modelo XL 30 TMP, FEG, Philips XL Series, com detector Oxford incaX-sight, Holanda, 97) com finalidade de avaliar a rugosidade superficial. Os implantes foram cobertos com ouro (Au) e/ou silício (Si) para que a leitura e as fotos pudessem ser feitas em diferentes aumentos, padronizando a área de espira como interesse. Por fim, a espetroscopia energia dispersiva de raio x (EDS) também foi realizada em todas as amostras para avaliar a formação da película de óxido e sua composição química.

5 RESULTADOS

5.1 Análise Topográfica

Na análise de MEV foi possível observar que os 3 grupos experimentais apresentaram uma superfície rugosa, irregular e homogênea. homogênea (Figura 7 A-E, G-K, M-Q). Em maior ao aumento é possível observar que os grupos GX e GO apresentam uma morfologia de superfície com poros espessos e recoberta por formações globulares e presença de partículas de hidroxiapatita (Figura 7 F, L e R).

Figura 7 – Microscopia eletrônica de varredura das superfícies experimentais dos Grupos: GC, GX e GO



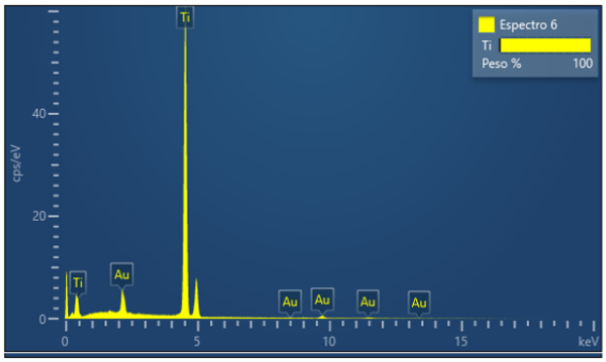
A) Superfície revestida com SFC com Odanacatib (GO), em aumento de 30x;
B) Superfície revestida com SFC com Odanacatib (GO), em aumento de 100x;
C) Superfície revestida com SFC com Odanacatib (GO), em aumento de 250x;
D) Superfície revestida com SFC com Odanacatib (GO), em aumento de 1.00 kx;
E) Superfície revestida com SFC com Odanacatib (GO), em aumento de 2.50 kx;
F) Superfície revestida com SFC com Odanacatib (GO), em aumento de 5.00 kx;
G) Superfície revestida com SFC (GX), em aumento de 30x;
H) Superfície revestida com SFC (GX), em aumento de 100x;
I) Superfície revestida com SFC (GX), em aumento de 250x;
J) Superfície revestida com SFC (GX), em aumento de 1.00 kx;
K) Superfície revestida com SFC (GX), em aumento de 2.50 kx;
L) Superfície revestida com SFC (GX), em aumento de 5.00 kx
M) Superfície modificada por duplo ataque ácido (GC), em aumento de 30x;
N) Superfície modificada por duplo ataque ácido (GC), em aumento de 80x;
O) Superfície modificada por duplo ataque ácido (GC), em aumento de 150x;
P) Superfície modificada por duplo ataque ácido (GC), em aumento de 500x.
Q) Superfície modificada por duplo ataque ácido (GC), em aumento de 2.50 kx
R) Superfície modificada por duplo ataque ácido (GC), em aumento de 5.00 kx

Fonte: Modelo XL 30 TMP, FEG, Philips XL Series, com detector Oxford incaX-sight, Holanda (2021)

Na análise de EDS o grupo GC apresentou uma superfície de Titânio (Ti) puro (100%) (Figura 8). Os grupos GX e GO apresentaram presença de outras substâncias em diferentes concentrações (Figura 9 e 10). O grupo GX apresentou

maiores concentrações de Ti (41,04%) e Cálcio (15,21%) (Figura 9), ao passo que o grupo GO apresentou 64,99% de Ti e 11,64% de Oxigênio. A presença do elemento ouro (Au) em todos os grupos é resultante da própria análise (Figura 8), (Figura 9) e (Figura 16).

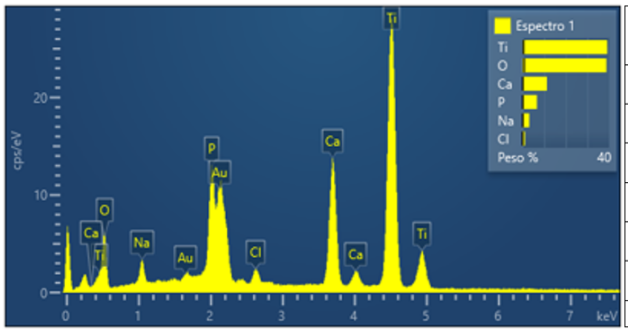
Figura 8 – Espetroscopia energia Dispersiva de Raio X do GC



Elemento	Tipo de Linha	Concentração Aparente	Razão k	Peso%	Sigma de Peso%	Rótulo Padrão	Padrão de Fábrica
Ti	Série K	103.65	1.03649	100.00	0.00	Ti	Sim
Total:				100.00			

Fonte: Modelo XL 30 TMP, FEG, Philips XL Series, com detector Oxford incaX-sight, Holanda (2021)

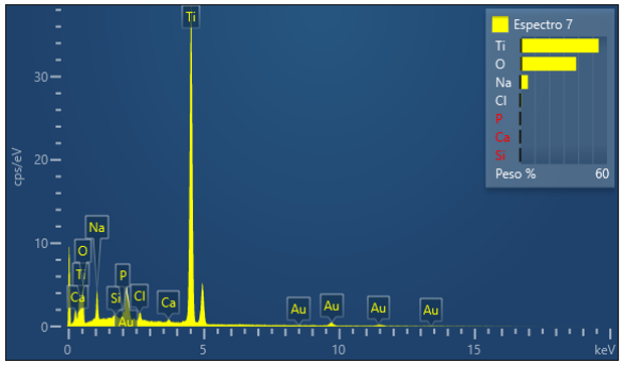
Figura 9 – Espetroscopia energia Dispersiva de Raio X do GX



Elemento	Tipo de Linha	Concentração Aparente	Razão k	Peso%	Sigma de Peso%	Rótulo Padrão	Padrão de Fábrica
O	Série K	11.21	0.03771	38.76	0.74	SiO2	Sim
Na	Série K	2.28	0.00962	3.14	0.14	Albite	Sim
P	Série K	11.10	0.06210	6.64	0.15	GaP	Sim
Cl	Série K	1.23	0.01077	1.08	0.06	NaCl	Sim
Ca	Série K	15.21	0.13590	11.26	0.17	Wollastonite	Sim
Ti	Série K	41.04	0.41036	39.12	0.50	Ti	Sim
Total:				100.00			

Fonte: Modelo XL 30 TMP, FEG, Philips XL Series, com detector Oxford incaX-sight, Holanda (2021)

Figura 10 – Espetroscopia energia Dispersiva de Raio X do GO



Elemento	Tipo de Linha	Concentração Aparente	Razão k	Peso%	Sigma de Peso%	Rótulo Padrão	Padrão de Fábrica
O	Série K	11.64	0.03918	38.65	0.71	SiO2	Sim
Na	Série K	3.99	0.01683	5.35	0.15	Albite	Sim
Si	Série K	0.21	0.00169	0.20	0.04	SiO2	Sim
P	Série K	0.85	0.00473	0.48	0.06	GaP	Sim
Cl	Série K	0.98	0.00859	0.77	0.04	NaCl	Sim
Ca	Série K	0.45	0.00404	0.29	0.04	Wollastonite	Sim
Ti	Série K	64.99	0.64985	54.25	0.64	Ti	Sim
Total:				100.00			

Fonte: Modelo XL 30 TMP, FEG, Philips XL Series, com detector Oxford incaX-sight, Holanda (2021)

6 DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado com o objetivo de analisar as características morfológicas e propriedades químicas das superfícies de implante modificada por duplo ataque ácido, por SBF e pelo princípio ativo ODN através do método biomimético, atribuindo o SBF como uma solução modificadora e carreadora (*drug-delivery*). De acordo com a hipótese proposta, os resultados foram esclarecedores para entender o comportamento das superfícies testadas, atribuindo uma visão mais precisa diante das microirregularidades, rugosidade superficial e composição química, em que foi possível avaliar a efetividade tópica do SBF e do Odanacatib.

Os resultados obtidos pelas análises de superfície nos permitem mapear as características morfológicas e as propriedades físico-químicas presentes em cada tratamento de superfície. Para isso, os resultados obtidos pelas análises de MEV e EDS foram fundamentais para a compreensão o comportamento biológico do processo de osseointegração, que se dá pela correlação das interações das proteínas com a superfície do implante, a adsorção (MENDES; TAKESHITA TRENTO 2023).

Estudos demonstraram que o tratamento superficial de implantes rugosos e irregulares aumenta a área de contato, poros e conexões tridimensionais para permitir a adesão e proliferação celular, melhorando assim os processos de angiogênese e osteogênese e promovendo a deposição de matriz (ZHAO et al., 2006, 2007; MAZZO et al., 2012). Além disso, foi descrito que superfícies tratadas com métodos biomiméticos apresentam poros interligados, diâmetros maiores, formato esférico e deposição de partículas de hidroxiapatita (MACHADO 2008; GANDOLFI et al. 2015; CORREA 2018). A mesma rugosidade e irregularidade foram observadas nos três grupos experimentais, sendo que os grupos GX e GO exibiram poros rugosos com aspecto esférico e precipitação de partículas de hidroxiapatita.

Na análise de EDS os grupos GC e GX corresponderam à mesma composição química presentes nos protocolos de tratamento de superfície na literatura. Em que a superfície de duplo ataque ácida referiu apenas o elemento Ti e no método biomimético elementos: Ca, Na, O e P, que realizam trocas iônicas entre si permitindo a precipitação da hidroxiapatita (MACHADO 2008; QUEIROZ *et al*., 2013; FIGUEIRA-JÚNIOR *et al*., 2018; CORREA, 2018). Embora o GO, tenha mantido

os elementos químicos derivados do tratamento biomimético, as quantidades não foram equivalentes. No entanto, estes dados não afetaram negativamente a resposta biológica da superfície e, embora não existam resultados comparáveis utilizando o mesmo método, Khan *et al*. (2016) avaliou a quantidade de Ca/P por meio do condicionamento ósseo sistêmico em coelhos, e revelou que o grupo OVX tratado por ODN apresentou resultado superior em relação ao tratamento com alendronato e equivalentes ao grupo SHAM.

Uma vez que as características topográficas e a composição físico-químicas influenciam no nível de interação das moléculas na superfície e adsorção de componentes do sangue, potencializado pelo aumento da área de contato da interface osso/implante. Promovendo um cenário promissor a otimização da osseointegração YOUNIS et al., 2010)

A partir das análises de mapeamento das propriedades das superfícies, pode-se afirmar que as três superfícies abordadas favoreceram o processo de osseointegração, evidenciando a influência da deposição biomimética do Odanacatib na superfície de implantes de titânio, que por sua vez, conferiu um perfil topográfico, características físico-químicas e parâmetros microtomográficos favoráveis aos processos de osteocondução e osteogênese. Além de apresentar, histométricamente, o aumento da área óssea neoformada e de corticalização de superfície em relação aos 15 dias, atribuindo um quadro de equivalência aos 40 dias com os demais grupos experimentais.

Este estudo abre novos campos de pesquisa para novas análises in vivo e in vitro para avaliar para a dinâmica da resposta óssea em organismos com alteração de metabolismo ósseo, trazendo uma visão mais completa inteirando as análises já realizadas, com intuito de acrescentar na literatura estudos de ação tópica.

7 CONCLUSÃO

As modificações de superfície propostas neste trabalho se mostraram eficazes para osseointegração de implantes em organismos normofisiologicos. Os resultados com o tratamento tópico de Odanacatib conferiram resultados otimizados nas análises de topografia, ângulo de contato, microtomográfia, 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.

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 βtricálcio 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.

Cruz, M.B.; Silva, N.; Marques, J.F.; Mata, A.; Silva, F.S.; Caramês, J. Biomimetic Implant Surfaces and Their Role in Biological Integration—A Concise Review. Biomimetics 2022, 7, 74. https://doi.org/10.3390/biomimetics7020074

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.

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.

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. Biocompatilibidade 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.

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.

Rongjin Chenl,; Changshun Chen.; Bin Geng1.; Chenhui Yang1.; Hefang Xiao.; Fei Yang.; Hao Wang.; Yayi Xia1. Efcacy and safety of odanacatib for osteoporosis treatment: a systematic review and meta-analysis Received: 9 January 2023 / Accepted: 28 April 2023 / Published online: 11 May 2023 © International Osteoporosis Foundation and Bone Health and Osteoporosis Foundation 2023

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.

Santos, A.F.P.; Cervantes, L.C.C.; Okamoto, R.; Guastaldi, A.C.; Queiroz, T.P.; Panahipour, L.; Gruber, R.; Souza, F.Á. Interleukin-6 Expression of Osteogenic Cell Lines Grown on Laser-Treated and Hydroxyapatite-Coated Titanium Discs. Appl. Sci. 2023, 13, 12646. https://doi.org/10.3390/app132312646

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. .

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.

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.