

A ADSORÇÃO DE PROTEÍNAS NO ESPAÇO DE OSTEOCONDUÇÃO

Ana Carolina Rosa de Almeida¹, Nicole Serqueira da Silva¹, Marvin do Nascimento²,
Bruno Martins de Souza² e Aline Tany Posh¹

REVISÃO DE LITERATURA

Resumo

Introdução: o processo de osseointegração é um processo que permite a interação dos implantes de titânio com o tecido ósseo. No qual essa interface é permeada por um ancoramento proteico de modo em que o biomaterial não fica em contato direto com o periósteo. **Objetivo:** essa revisão de literatura busca apresentar o processo de adsorção de proteínas em implantes osseointegráveis destacando as principais proteínas que participam desse processo. **Metodologia:** a pesquisa foi realizada nas plataformas PubMed, SciELO, e Google Acadêmico com artigos publicados entre o período de 2008 a 2022, nos idiomas português e inglês. **Resultados:** logo após a instalação do implante, ocorre a formação de uma matriz provisória de fibrina (processo de angiogênese) que precede a osseointegração. Em seguida, no espaço de osteocondução, ocorre a interação entre a superfície do implante de titânio com proteínas da membrana plasmática das células. Assim, essa interação proteica subsidiará o ligamento peri-implantar. Contudo, diferentes fatores como propriedades de superfície dos implantes e propriedades das proteínas podem influenciar nesse processo de adsorção. **Conclusão:** nesse sentido, pode-se presumir que a adsorção de proteínas é um mecanismo imprescindível para o sucesso da osseointegração em implantes de titânio e ligas de titânio.

Palavras-chave: osseointegração, implantes dentários, implantes de titânio, biomateriais, adsorção de proteínas.

PROTEIN ADSORPTION IN THE OSTEOCONDUCTION SPACE

Abstract

Introduction: Osseointegration is a process that allows the interaction of titanium implants with bone tissue. This interface is permeated by a protein anchoring so that the biomaterial is not in direct contact with the periosteum. **Objective:** This literature review aims to present the process of protein adsorption in osseointegrated implants, highlighting the main proteins that participate in this process. **Methodology:** The search was conducted on the PubMed, SciELO and Google Academic platforms with articles published between 2008 and 2022 in Portuguese and English. **Results:** Soon after implant installation, a provisional fibrin matrix is formed (angiogenesis process) that precedes osseointegration. Afterwards, in the osteoconduction space, there is an interaction between the titanium implant surface and proteins from the cell membrane. Thus, this protein interaction will support the peri-implant ligament. However, different factors such as implant surface properties and protein properties may influence this adsorption process. **Conclusion:** In this sense, it can be assumed that protein adsorption is an indispensable mechanism for successful osseointegration in titanium and titanium alloy implants.

Keywords: osseointegration, dental implants, titanium implants, biomaterials, protein adsorption.

Instituição afiliada: ¹ Departamento de Prótese e Materiais Dentários, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ² Departamento de Ciências dos Materiais, Instituto Militar de Engenharia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Dados da publicação: Artigo recebido em 03 de Maio, revisado em 25 de Maio, aceito para publicação em 15 de Junho e publicado em 30 de Julho de 2022.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2022v4n4p08-16>

Autor correspondente: Marvin Nascimento mvnascimento@hotmail.com.br



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

A osseointegração dos implantes dentários de titânio é mediada por uma cascata de eventos complexos incluindo uma resposta inflamatória e imune, controladas, que são desencadeados assim que o biomaterial é implantado no tecido ósseo. A superfície do implante é, imediatamente, coberta por uma camada de moléculas de água e em seguida, uma camada de proteínas é adsorvida.¹

Nesse sentido, para o estabelecimento do processo de osseointegração, um equilíbrio entre os eventos que ocorrem precisa ser encontrado a fim de evitar uma inflamação crônica e o encapsulamento fibrótico do implante de titânio. Em relação à resposta biológica, mastócitos, neutrófilos, monócitos são recrutados no local do implante.² Assim, a osseointegração ocorre quando as células-tronco mesenquimais se diferenciam em osteócitos e osteoblastos, levando à nova formação óssea e é desencadeada por um processo pró-inflamatório precoce controlado.³

A formação do coágulo sanguíneo na superfície do implante é de grande importância para se obter o ambiente mecânico e bioquímico para a osseointegração. Assim, o processo de angiogênese precede o processo de osseointegração através da formação de uma matriz provisória de fibrina no espaço de osteocondução. Devido a essa cascata de eventos, as células não interagem, diretamente, com a superfície do implante, mas a interface é estabelecida pelas proteínas adsorvidas.⁴

Esse processo de adsorção e ancoramento de proteínas na superfície do implante é descrito pelo efeito Vroman. No qual será estabelecido uma interação entre a camada de óxido passivo do implante, com proteínas, principalmente, da matriz extracelular, e com proteínas da membrana plasmática. Essa interação no espaço de osteocondução subsidiará o ligamento peri-implantar.¹

O objetivo dessa revisão de literatura é apresentar o processo de adsorção de proteínas em implantes osseointegráveis, destacando as principais proteínas que participam desse processo.

METODOLOGIA

Esse trabalho é uma revisão de literatura narrativa. Foi realizado uma pesquisa nas plataformas PubMed, SciELO, e Google Acadêmico. Os seguintes descritores foram utilizados: "*dental implants*", "*titanium implants*", "*osseointegration*", "*biocompatibility*", "*surface roughness*", "*protein adsorption*", "*implant surface*". Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre o período de 2008 a 2022, nos idiomas português e inglês, que

abordassem a osseointegração e a adsorção de proteínas nos implantes de titânio.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Interação das Proteínas com a Superfície de Implantes

A osseointegração se estrutura, em escala nanométrica, por uma adsorção de proteínas na superfície dos implantes de titânio. Esse processo se trata de um fenômeno complexo que envolve diferentes tipos de interações proteínas-substrato e é influenciada por vários fatores diferentes, dependendo das características da superfície e do ambiente químico ou biológico.¹

Assim, a interação entre proteína e superfície do implante dentário pode ser mediada por propriedades do implante, da proteína e do meio. O primeiro diz com a topografia de superfície, no qual fatores como rugosidade, graus de molhabilidade, composição química do material e carga condizem como propriedades intrínsecas dos implantes; enquanto, o segundo se baseia na em propriedades da proteína como a hidrofobicidade, polaridade, carga superficial e toda a estrutura; e por último, as propriedades relacionadas ao meio de interação como a composição desse meio, temperatura e *pH*; além disso, a adsorção de proteínas pode ser feita por ligações hidrofóbicas, eletrostáticas ou forças Van der Waals.⁵

Nesse sentido, o efeito Vroman descreve como funciona a logística dinâmica de adsorção dessa camada de proteína. Isso de modo em que as proteínas adsorvidas que são adsorvidas em primeiro momento são deslocadas e substituídas por aquelas que ainda estão em solução, isso de acordo com suas características e pesos moleculares. Assim, essas proteínas alteram sua conformação na superfície dos implantes podendo se orientar em monocamadas.⁶

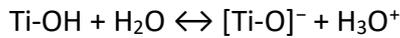
As ligações hidrofóbicas são as principais em superfícies hidrofóbicas, isso enquanto em superfícies hidrofílicas essa interação acontece com ligações eletrostáticas e Van der Waals. Dessa forma, de modo geral, as superfícies hidrofóbicas conseguem ter um maior potencial de adsorção proteica em relação a superfícies hidrofílicas.⁸

De acordo com Barberi & Spriano (2021)⁵ as superfícies rugosas, hidrofóbicas e polares favorecem um maior número de quantidade de proteínas a serem adsorvidas na superfície dos biomateriais. Isso enquanto, o contrário também é verdade, ou seja, superfícies mais lisas (ou menos rugosas), hidrofílicas e polares geram uma menor quantidade de adsorção proteica.

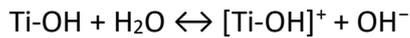
A partir do entendimento sobre adsorção proteica, é importante destacar as características dos implantes de titânio que podem influenciar nesse processo.

Os implantes de titânio possuem em sua superfície uma camada de óxido passivo, principalmente, TiO₂ (rutílico) que é formada assim que o implante entra em contato com o meio. Essa camada possui cerca de 3 a 7nm de espessura e confere alta resistência a corrosão e estabilidade química ao implante de titânio.⁹

Além disso, essa camada possui grupos hidroxilas (OH^-) que podem ter caráter ácido ou básico, e que de forma geral caracteriza uma superfície hidroxilada que pode interagir com soluções aquosas (Reação 1 e Reação 2).¹⁰



(1)



(2)

Assim, na Reação 1 é possível ver um grupamento hidroxila ácido sendo desprotonado formando cargas positivas, enquanto na Reação 2 um grupamento hidroxila básico sendo protonado gerando cargas negativas.¹¹

Essa camada vai ser a responsável pela interação com as proteínas no espaço de osteocondução. Esse ancoramento proteico vai ser permeado pela interação da camada de óxido com as proteínas da matriz extracelular como a fibronectina, vitronectina e fibras colágenas; proteínas de membrana plasmática como as integrinas e lamininas; proteínas sanguíneas e fatores de crescimento como albumina e fibrinogênio; proteínas salivares como lisozimas e mucinas.^{1-4,5}

Imamura *et al.* (2008)¹² aponta que existem ligações eletrostáticas pseudoirreversíveis entre os grupos hidroxila da superfície do titânio com os grupos COO^- das proteínas. Além disso, esse último pode participar induzindo protonação na superfície do implante de titânio.

Além disso, de acordo com Lefaix *et al.* (2013)¹³ e Bai *et al.* (2008)¹⁴ as diferentes composições das ligas de titânio não somente alteram a composição mas também influenciam na adsorção proteica. Comparando uma liga de TiCp (titânio comercialmente puro) com uma liga de nitinol (50%Ti e 50%Ni), por exemplo, pode ser observado uma menor adsorção de albumina, fibrinogênio poucas alterações nos níveis de fibronectina, mas ambos de 2 a 4 vezes menos que o TiCp; Ligas de Ti-Nb-Zr e Ti-Zr apresentam uma equivalência de menor adsorção de albumina quando comparadas a TiCp e ao Ti-6Al-4V.¹⁴

Isso enquanto Blanquer *et al.* (2018)¹⁵ apontam que ligas de Ti-Zr-Pd-Si-Nb se mostram um melhor potencial de albumina e fibronectina. Isso se deu a diferença de liberação da energia livre de Gibbs e melhor hidrofobicidade. De forma geral, aumento de elementos de liga como Ni reduzem a atividade de adsorção enquanto o aumento de elementos como Zr e Nb atuam de forma inversa.

Além disso, a introdução de íons na superfície dos implantes de titânio também interfere na adsorção proteica. Assim, a incorporação e aumento de concentração de elementos como Ca^{+2} , Na^{+2} e Mg^{+2} eleva o potencial de adsorção de albumina e fibrinogênio em TiCp.¹⁶

Contudo níveis muito altos de Mg^{+2} diminuem, significativamente, a adesão celular e por consequência os níveis de osseointegração; a incorporação de Zn^{+2} e Mg^{+2} favorecem a adesão e crescimento de fibroblastos; isso enquanto níveis de Ca^{+2} favorecem a ligação com algumas proteínas como BMP-2, osteopontina, osteocalcina, laminina; íons P^{-} também favoreceram a um maior nível de osseointegração em implantes de titânio.^{17,18}

Nesse sentido, além desses fatores supracitados, existem fatores externo que também podem ser avaliados e podem influenciar significativamente na adsorção proteica. Esses parâmetros externos podem ser descritos como a contaminação microbiana das superfícies de titânio, íons em solução plasmática ou adicionados a composição, concentração de proteína no plasma sanguíneo.

CONCLUSÃO

Portanto, é conclusivo apontar que adsorção de proteínas é uma etapa fundamental na interação de biomateriais implantáveis, como titânio e ligas de titânio. O resultado positivo ou negativo da integração do tecido de um implante depende da interação entre o corpo e a superfície do implante.

A compreensão desses fenômenos é necessária para desenvolver implantes cada vez melhores e reduzir possíveis reações adversas. Uma grande variedade de diferentes combinações de superfície-proteína são investigadas, incluindo diferentes tipos de titânio, óxido de titânio e ligas de titânio, vários tipos de tratamentos de superfície que visam melhorar a osseointegração de Ti e uma ampla gama de proteínas em um ambiente mais simples ou mais complexo.

Devido à enorme variabilidade e complexidade dos processos de adsorção de proteínas, uma explicação única e totalmente consensual da adsorção em titânio não foi encontrada na literatura, alguns aspectos sendo mais claros do que outros. O impacto das propriedades da superfície, como rugosidade, morfologia, química, energia de superfície, molhabilidade e carga, precisa de mais investigação.

REFERÊNCIAS

1. Nascimento M. Interação Célula-Proteína-Implante no Processo de Osseointegração: Interação Célula-Proteína-Implante. *Braz. J. Implantol. Health Sci.* 14 de março de 2022;4(2):44-59. DOI: 10.36557/2674-8169.2022v4n2p44-59
2. Mendes VC, Davies JE. Uma nova perspectiva sobre a biologia da osseointegração / A new perspective in the biology of osseointegration. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent;*70(2):166-171, abr.-jun. 2016. ilus, graf.
3. Davies JE. Bone bonding at natural and biomaterial surfaces. *Biomaterials.* 2007;28(34):5058-67
4. Moura JVF, Nascimento M, de Souza BM, Posch AT. O Processo de Angiogênese e Integração em Implantes Osseointegráveis de Titânio. *Braz. J. Implantol. Health Sci.* 25 de

maio de 2022;4(3):18-32. DOI: 10.36557/2674-8169.2022v4n3p18-32

5. Barberi J, Spriano S. Titanium and Protein Adsorption: An Overview of Mechanisms and Effects of Surface Features. *Materials*. 2021, 14, 1590.
6. Othman Z, Pastor BC, van Rijt S, Habibovic P. Understanding interactions between biomaterials and biological systems using proteomics. *Biomaterials*. 2018. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.03.020
7. Kastantin M, Langdon BB, Schwartz DK, A bottom-up approach to understanding protein layer formation at solid-liquid interfaces, *Adv. Colloid Interface Sci.* 2014; 207, 240e252, <https://doi.org/10.1016/j.cis.2013.12.006>.
8. Rabe M, Verdes D, Seeger S. Understanding protein adsorption phenomena at solid surfaces, *Adv. Colloid Interface Sci.* 2011;162 87e106, <https://doi.org/10.1016/j.cis.2010.12.007>.
9. Brito TO, Nascimento M, Rocha AML, Nattrodt ARA, Marques AA, Netto MCB, Lima MPS, Souza BM, Morales LMM, Elias CN. A influência da rugosidade nos mecanismos da osseointegração de implantes: uma revisão de literatura. *Odontologia: pesquisa e práticas contemporâneas - Volume 2. 2ed.: Editora Científica Digital, 2021, v. 2, p. 40-58*
10. Ferraris S, Cazzola M, Peretti V, Stella B, Spriano S. Zeta potential measurements on solid surfaces for in Vitro biomaterials testing: Surface charge, reactivity upon contact with fluids and protein absorption. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2018; 6:1–7. doi: 10.3389/fbioe.2018.00060
11. Ionita D, Popescu R, Tite T, Demetrescu I. The Behaviour of Pure Titanium in Albumin Solution. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 2008, 486, 166–174.
12. Imamura K, Shimomura M, Nagai S, Akamatsu M, Nakanishi K. Adsorption characteristics of various proteins to a titanium surface. *J. Biosci. Bioeng.* 2008; 106:273–278. doi: 10.1263/jbb.106.273.
13. Lefaix H, Galtayries A, Prima F, Marcus P. Nano-size protein at the surface of a Ti-Zr-Ni quasi-crystalline alloy: Fibronectin adsorption on metallic nano-composites. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2013;439:207–214. doi: 10.1016/j.colsurfa.2013.04.009.
14. Bai Z, Filiaggi MJ, Dahn JR. Fibrinogen adsorption onto 316L stainless steel, Nitinol and titanium. *Surf. Sci.* 2009;603:839–846. doi: 10.1016/j.susc.2009.01.040.
15. Blanquer A, Musilkova J, Barrios L, Ibáñez E, Vandrovцова M, Pellicer E, Sort J, Bacakova L, Nogués C. Cytocompatibility assessment of Ti-Zr-Pd-Si-(Nb) alloys with low Young's modulus, increased hardness, and enhanced osteoblast differentiation for biomedical applications. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* 2018;106:834–842. doi: 10.1002/jbm.b.33892.
16. Lingli, X, Xingling S, Chun O, Wen L. In vitro Apatite Formation, Protein Adsorption and Initial Osteoblast Responses on Titanium Surface Enriched with Magnesium. *Rare Met. Mater. Eng.* 2017, 46, 1512–1517.
17. Soares P, Dias-Netipanyj MF, Elifio-Esposito S, Leszczak V, Popat K. Effects of calcium and



A ADSORÇÃO DE PROTEINAS NO ESPAÇO DE OSTEOCONDUÇÃO

Almeida et al.

phosphorus incorporation on the properties and bioactivity of TiO₂ nanotubes. *J. Biomater. Appl.* 2018, 33, 410–421.