

Acompanhamento de parâmetros clínicos e de marcadores inflamatórios peri-implantares durante a osseointegração em desdentados totais.

**AMÁLIA MACHADO BIELEMANN¹; RAISSA MICAELLA MARCELLO MACHADO²;
FÁBIO RENATO MANZOLLI LEITE³; OTACÍLIO LUIS CHAGAS-JUNIOR⁴; ALTAIR
ANTONINHA DEL BEL CURY⁵; FERNANDA FAOT⁶**

¹Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas – amaliamb@gmail.com

²Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas - raissammm@gmail.com

³Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas – alejschuster@gmail.com

⁴Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas- gustavo.gnascimento@hotmail.com

⁵Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas

⁶Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil – fernanda.faot@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Os implantes dentários osseointegráveis desempenham papel importante na reabilitação da função bucal, sendo esta terapêutica de alta previsibilidade e longevidade. Entretanto, o sucesso só é possível se alcançada a osseointegração, a qual é originalmente descrita como o contato direto entre o tecido ósseo e o implante dentário. Nesse sentido, uma sucessão de eventos moleculares são necessários para que ocorra a cicatrização óssea, a qual é determinada pelos processos de neoformação e remodelação de tecido ósseo (TRINDADE et al., 2016).

A cicatrização óssea é uma resposta imune-modulada, multifatorial, e complexa que gera a ativação do sistema complemento (TRINDADE et al., 2016). Logo, monitorar a saúde peri-implantar seria uma forma de mapear esses processos, seja pela análise biológica através da coleta de mediadores da resposta inflamatória presentes no fluido crevicular peri-implantar (FCPI), os quais podem gerar informações quanto ao processo de reparo imediato como da angiogênese, a remodelação tecidual e a resposta humorai (SCHRAUFSTATTER et al., 2012); ou pelo acompanhamento da estabilidade primária e secundária do conjunto osso-implante, sendo esta uma forma acompanhar as mudanças na rigidez e estabilidade do conjunto (TERHEYDEN et al., 2012). Salienta-se que os métodos já utilizados como exames radiográficos e o monitoramento clínico na saúde dos tecidos peri-implantares são capazes de fornecer informações para mensuração de perda óssea peri-implantar e diagnosticar complicações oriundas de trauma e infecções, respectivamente (PAPASPYRIDAKOS et al., 2012; SCHRAUFSTATTER et al., 2012). Entretanto os resultados gerados por estas avaliações não são sinais precoces, mas sim, de alterações já desenvolvidas.

Adicionalmente, a qualidade e quantidade óssea devem ser observadas, em vista do insucesso do tratamento com implantes poder estar associado as condições ósseas desfavoráveis do leito receptor, acarretando no comprometimento do processo de cicatrização (JAVED et al., 2013). Assim, os fatores ósseos estão ligados diretamente a estabilidade do implante, tanto a primária quanto a secundária. O alcance de uma elevada estabilidade primária no ato cirúrgico é essencial para uma osseointegração bem sucedida dos implantes dentários (JAVED et al., 2013).

Contudo, existem poucos estudos longitudinais que realizem um acompanhamento imediato, após a instalação de implantes dentários e ao decorrer do período de osseointegração, a fim de, mapear o processo de cicatrização dos tecidos peri-implantares. Assim, este estudo visa descrever os parâmetros clínicos e níveis de citocinas relacionadas ao processo inflamatório no FCPI durante o período

de cicatrização óssea de implantes dentais de diâmetro reduzido instalados em pacientes desdentados totais mandibulares .

2. METODOLOGIA

A população deste estudo clínico prospectivo longitudinal foi recrutada da Clínica de Prótese Total da Faculdade de Odontologia -UFPel, entre junho de 2014 e junho de 2015. Sendo foi composta por 30 pacientes desdentados totais, que desfrutavam de boa saúde geral e utilizavam as Prótese Totais (PT) há pelo menos 3 meses, e que apresentavam dificuldade de adaptação com o uso da PT inferior sendo diagnosticados clinicamente com atrofia óssea mandibular (KAPUR, 1967). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FO- UFPel (69/2013).

Radiografias panorâmicas foram realizadas para mensurar a disponibilidade óssea e, posteriormente classificar os pacientes em atróficos e não-atróficos. Pacientes com mandíbula atrófica, eram considerados aqueles com a disponibilidade óssea igual ou inferior a 25mm na região anterior de mandíbula e 16mm na região posterior de mandíbula (CAWOOD; HOWELL 1988). Posteriormente, os pacientes receberam 2 implantes dentais em região interforames mentonianos (\varnothing 2.9 - 10mm Facility, Neodent, Curitiba, Brasil).

O tipo ósseo, o torque de inserção e estabilidade primária do implante foram registrados durante o processo cirúrgico. A saúde dos tecidos peri-implantares foi monitorada por meio de: i) índice de placa visível - IPV; ii) inflamação gengival - IG, iii) profundidade de sondagem - IPS iv) sangramento a sondagem - ISG v) e por meio de coletas de FCPI para análise da liberação de IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α , e vi) registro do quanto de estabilidade do implante (ISQ); os quais foram coletados no período de 1, 2, 4, 8 e 12 semanas pós instalação dos implantes. Os dados foram submetidos ao teste ANOVA de uma via, teste t pareado e Wilcoxon pareado. Para todos os testes as diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para $p<0.05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nosso estudo investigou os parâmetros clínicos e biológicos dos tecidos peri-implantares ao redor de implantes dentários, afim de investigar o processo de cicatrização óssea desses. Assim 2 implantes de mesmo tamanho e diâmetro foram instalados na região anterior de mandíbula de 30 pacientes desdentados totais (idade 67.23 ± 7.66 anos) com elevado tempo de edentulismo (24.53 ± 13.29 anos).

Ao avaliar os parâmetros clínicos, os estudos prévios indicam que um bom controle da placa da inflamação gengival durante o período de cicatrização óssea (EMECEN-HUJA et al., 2013), entretanto, nosso estudo apresentou aumento significativo de IG na 1^a semana ($p<0.001$) e IPV entre as semanas 4-8 e 8-12 ($p<0.05$), estes resultados se devem provavelmente ao processo de cicatrização da incisão cirúrgica nos tecidos moles. Entretanto o maior IPV foi na 4^a semana, acreditamos que a inexperiência dos pacientes com a nova condição clínica tenha resultado em hábitos inadequados de higiene bucal (HB). Assim que, os pacientes receberam nova orientação de HB, este reforço positivo refletiu na avaliação subsequente em que houve a diminuição de IPV e consequentemente do IG. Salienta-se que, o ISG foi estável ao longo do tempo e sem alterações significativas.

Ressalta-se que o nosso estudo recrutou apenas pacientes com elevado tempo de edentulismo e baixo volume ósseo na região anterior de mandíbula, e que estes aspectos podem requerer um maior tempo para que a estabilidade secundária seja alcançada, o que pode justificar a redução significativa no ISQ observada a partir da

4^a semana de cicatrização ($p<0.05$), este resultado é similar ao relatado por Güncü et al. (2008). Entretanto, Gokmenoglu et al. (2014) observaram um decréscimo de ISQ apenas após na 8^a semana.

Ressalta-se que os eventos biológicos (clínicos e celulares) relacionados ao período de cicatrização durante a osseointegração já foram previamente reportados, entretanto, este é o primeiro estudo que visou acompanhar as mudanças de liberação de citocinas inflamatórias nesta fase. A avaliação do TNF- α apresenta, na maioria dos estudos, uma grande variabilidade dos dados. Isto se deve ao fato de que seu mecanismo de liberação e função ao longo da osseointegração não são bem definidos, mesmo assim, alguns estudos relatam uma liberação não significativa ao longo do tempo (EMECEN-HUJA et al., 2013; SLOTTE et al., 2012). Em contrapartida, nosso estudo mostrou que o nível de TNF- α foi significativamente maior na 2^a e 4^a semanas ($p=0.05$). Observou-se também que houve uma liberação significativa na 12^a semana em pacientes não atróficos e na 4^a e 8^a semana em atróficos. Estes resultados indicam que o mecanismo e a intensidade dos eventos celulares durante a remodelação óssea é diferente e pode estar baseada na disponibilidade óssea mandibular.

A IL-1 β apresentou maior liberação apenas na 1^a semana, e na 2^a semana foi significativa para os pacientes atróficos e com osso tipo 1 ($p=0.034$; $p=0.007$). Isso se deve principalmente em resposta ao trauma cirúrgico, também observa-se que em mandíbulas atróficas, as quais apresentam menor aporte sanguíneo, esta resposta é mais prolongada. Já, após 8^a semana de cicatrização não houve mudanças significativas na sua liberação indicando que esta não seria um mediador indicado para discriminar mudanças durante a osseointegração. Todavia, salienta-se o efeito protetor desta interleucina, perceptível na 8^a semana com o aumento de seus níveis junto ao aumento de IPV. Sua produção prolongada já foi evidente em outros estudos, a qual reflete uma condição de trauma prolongado com repercutindo no retardar da cicatrização inicial (GRAVES et al., 2001; GUROL et al., 2011).

Um alto nível de IL-6 foi observado na 1^a e 2^a semana, especialmente para pacientes atróficos com osso tipo 2 ($p=0.023$; $p=0.003$). Sabe-se que a IL-6 é um marcador confiável da gravidade da lesão na resposta inflamatória (JAWA et al., 2011), assim, estes resultados estão provavelmente relacionados a resposta inflamatória aguda já na instalação do implante. Na 12^a semana, o aumento de concentração poderia estar provavelmente relacionado com o trauma na mucosa causada por problemas de instabilidade da prótese mandibular.

A IL-10 aumentou progressivamente evidenciando o reestabelecimento do metabolismo ósseo na tentativa de conter a inflamação. Esta ação inflamatória prolongada demonstra que a IL-10 é um importante supressor endógeno de infecção e da reabsorção óssea suprimindo a diferenciação osteoclástica (ZHANG et al., 2014). Por isso sugere-se que seja um regulador da homeostase óssea e inflamação uma vez que baixos níveis causam a inibição insuficiente de pró-inflamatórias e colagenase permitindo que haja maior degradação óssea (GUNCU et al., 2012). Corroborando com outros estudos a liberação desta foi significativa em pacientes não-fumantes ($p<0.05$) sugerindo uma modificação na atividade dos macrófagos nesta população (RIOUX et al., 2001; TAKANASHI et al., 1999).

4. CONCLUSÕES

Os diferentes marcadores inflamatórios podem desempenhar comportamentos distintos durante o processo de cicatrização, e são capazes de interagir sinergicamente entre si, além de serem influenciados por parâmetros clínicos e

pelas características da população. Assim como o tipo ósseo, os hábitos de tabagismo e a presença ou ausência atrofia óssea podem mudar e afetar os resultados da osseointegração de implantes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CAWOOD, J. I.; HOWELL , R. A. A classification of the edentulous jaws. **international journal of Maxillofacial Surgery**, v. 17, p. 232-236, 1988.
- EMECEN-HUJA, P. et al. Peri-implant versus periodontal wound healing. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 40, n. 8, p. 816-824, August 2013.
- GOKMENOGLU, C. et al. The effect of light-emitting diode photobiomodulation on implant stability and biochemical markers in peri-implant crevicular fluid. **Photomed Laser Surg**, v. 32, n. 3, p. 138-45, Mar 2014.
- GRAVES, D. T. et al. IL-1 Plays a Critical Role in Oral, But Not Dermal, Wound Healing. **The Journal of Immunology**, v. 167, n. 9, p. 5316-5320, 2001.
- GUNCU, G. N. et al. Effect of inflammation on cytokine levels and bone remodelling markers in peri-implant sulcus fluid: a preliminary report. **Cytokine**, v. 59, n. 2, p. 313-6, Aug 2012.
- GÜNCÜ, M. B. et al. In-patient comparison of immediate and conventional loaded implants in mandibular molar sites within 12 months. **Clinical Oral Implants Research**, v. 19, n. 4, p. 335-341, 2008.
- GUROL, C. et al. A comparative study of the role of cytokine polymorphisms interleukin-10 and tumor necrosis factor alpha in susceptibility to implant failure and chronic periodontitis. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 26, n. 5, p. 955-60, Sep-Oct 2011.
- JAVED, F. et al. Role of primary stability for successful osseointegration of dental implants: Factors of influence and evaluation. **Interv Med Appl Sci**, v. 5, n. 4, p. 162-7, Dec 2013.
- JAWA, R. S. et al. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. **J Intensive Care Med**, v. 26, n. 2, p. 73-87, Mar-Apr 2011.
- KAPUR, K. K. A clinical evaluation of denture adhesives. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 18 n. 6, p. 550-558, 1967.
- PAPASPYRIDAKOS, P. et al. Success criteria in implant dentistry: a systematic review. **J Dent Res**, v. 91, n. 3, p. 242-8, Mar 2012.
- RIOUX, N.; CASTONGUAY, A. 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone modulation of cytokine release in U937 human macrophages. **Cancer Immunol Immunother**, v. 49, n. 12, p. 663-70, Feb 2001.
- SCHRAUFSTATTER, I. U. et al. The chemokine CCL18 causes maturation of cultured monocytes to macrophages in the M2 spectrum. **Immunology**, v. 135, n. 4, p. 287-98, Apr 2012.
- SLOTTE, C. et al. Gene expression of inflammation and bone healing in peri-implant crevicular fluid after placement and loading of dental implants. A kinetic clinical pilot study using quantitative real-time PCR. **Clin Implant Dent Relat Res**, v. 14, n. 5, p. 723-36, Oct 2012.
- TAKANASHI, S. et al. Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. . **Eur Respir J**, v. 4, p. 309–314, 1999.
- TERHEYDEN, H. et al. Osseointegration--communication of cells. **Clin Oral Implants Res**, v. 23, n. 10, p. 1127-35, Oct 2012.
- TRINDADE, R. et al. Foreign Body Reaction to Biomaterials: On Mechanisms for Buildup and Breakdown of Osseointegration. **Clin Implant Dent Relat Res**, v. 18, n. 1, p. 192-203, Sep 25 2016.
- ZHANG, Q. et al. Interleukin-10 inhibits bone resorption: a potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone loss diseases. **Biomed Res Int**, v. 2014, p. 284836, 2014.