



FACULDADE
ILAPEO

Markus Rennan Alexandre Costa da Silva

Efeitos da proteína derivada da matriz do esmalte e do gel com liberação de oxigênio ativo na cicatrização de feridas. Estudo histológico em ratos.

CURITIBA
2023

Markus Rennan Alexandre Costa da Silva

Efeito da proteína derivada da matriz do esmalte e gel com liberação de oxigênio ativo na cicatrização de feridas. Estudo histológico em ratos.

Dissertação apresentada a Faculdade ILAPEO como parte dos requisitos para obtenção de título de Mestre em Odontologia com área de concentração em Implantodontia.

Orientadora: Prof. Dra. Tatiana Miranda Deliberador

CURITIBA
2023

Markus Rennan Alexandre Costa da Silva

Efeito da proteína derivada da matriz do esmalte e gel com liberação de oxigênio ativo na cicatrização de feridas. Estudo histológico em ratos.

BANCA EXAMINADORA

Presidente da Banca Orientadora: Prof. Dra. Tatiana Miranda Deliberador
Prof. Dr. João Cesar Zielak
Prof. Dr. Valdir Gouveia Garcia

Aprovada em: 03-10-2023

SUMÁRIO

1. Artigo científico 1	5
2. Artigo científico 2.....	22

1. Artigo científico

Artigo de acordo com as normas da Faculdade ILAPEO.

EFEITO DA PROTEÍNA DERIVADA DA MATRIZ DO ESMALTE E GEL COM LIBERAÇÃO DE OXIGÊNIO ATIVO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS. ESTUDO HISTOLÓGICO EM RATOS.

Markus Rennan Alexandre Costa da Silva¹

¹ Mestre em implantodontia pela Faculdade ILAPEO

RESUMO

O processo para a regeneração tecidual demanda um conjunto de elementos envolvendo diferentes tipos de células, biomateriais, bem como fatores de crescimento. Com isso, estudos quanto ao desenvolvimento desse processo são de suma importância, principalmente em relação à atuação da medicação tópica. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a resposta histológica à aplicação tópica de gel derivado de proteínas do esmalte (Emdogain®) e gel liberador de oxigênio ativo (blue®m) em feridas cirúrgicas no dorso de ratos. Foi utilizada uma amostra com 45 ratos machos (*Rattus norvegicus*, Wistar) alocados aleatoriamente em 3 grupos, com eutanásia em 10, 14 e 21 dias (n = 5). Grupo controle (C), Grupo gel blue®m (B) Grupo gel Emdogain® (E). O grupo B recebeu aplicação de gel de oxigênio ativo em dias alternados até a eutanásia, o grupo E recebeu apenas uma aplicação tópica do gel com proteínas do esmalte, enquanto o Grupo C recebeu aplicação tópica de soro fisiológico em dias alternados até a eutanásia. A análise histológica (tricroômico de Masson) avaliou a presença de processo inflamatório, crosta cicatricial, matriz extracelular, vasos sanguíneos, formação e organização de fibras colágenas, redução do tamanho da ferida cirúrgica e epitelização. Nos resultados pode-se observar que aos 10 dias o Grupo E apresentou menor inflamação, tecido epitelial mais organizado, matriz extracelular mais densa e um processo de reparo tecidual melhor que os grupos B e C. Aos 14 e 21 dias, o grupo E tem um reparo melhor que o grupo B e o grupo B melhor que grupo C, sendo que o grupo E possui o tecido epitelial bem organizado e queratinizado com matriz extracelular mais densa que os demais grupos. Aos 21 dias todos os grupos apresentaram o epitélio totalmente reparado e matriz extracelular organizada, sendo que o grupo C apresentou menor espessura epitelial em relação ao grupo B e E. Podemos concluir de acordo com a metodologia utilizada que tanto gel Emdogain® quanto o gel de blue®m, apresentaram eficiência no processo de cicatrização das feridas cirúrgicas em ratos. Contudo, o gel do Emdogain® mostrou ter um processo de cicatrização mais acelerado e organizado que os demais grupos, principalmente nos estágios iniciais de cicatrização.

Palavras-chave: Hipóxia; Oxigênio; Cicatrização de feridas; ratos.

ABSTRACT

The process of tissue regeneration requires a set of elements involving different types of cells, biomaterials, as well as growth factors. Therefore, studies regarding the development of this process are of utmost importance, especially regarding the role of topical medication. The aim of the present study was to evaluate the histological response to the topical application of enamel proteins-derived gel (Emdogain®) and active oxygen-releasing gel (blue®m) in surgical wounds on the backs of rats. A sample of 45 male rats (*Rattus norvegicus*, Wistar) was randomly allocated into 3 groups, with euthanasia at 10, 14, and 21 days (n = 5). Control group (C), blue®m gel group (B), Emdogain® gel group (E). Group B received active oxygen gel application on alternate days until euthanasia, group E received only one topical application of enamel protein gel, while Group

C received topical application of saline on alternate days until euthanasia. Histological analysis (Masson's trichrome) evaluated the presence of inflammatory process, scar crust, extracellular matrix, blood vessels, formation and organization of collagen fibers, reduction of surgical wound size, and epithelialization. The results showed that at 10 days, Group E presented lower inflammation, more organized epithelial tissue, denser extracellular matrix, and a better tissue repair process than groups B and C. At 14 and 21 days, Group E showed better repair than Group B and Group B better than Group C, with Group E having well-organized and keratinized epithelial tissue with denser extracellular matrix than the other groups. At 21 days, all groups showed completely repaired epithelium and organized extracellular matrix, with Group C presenting thinner epithelial thickness compared to Group B and E. We can conclude, according to the methodology used, that both Emdogain® gel and blue®m gel showed efficiency in the healing process of surgical wounds in rats. However, Emdogain® gel showed to have a faster and more organized healing process than the other groups, especially in the initial stages of healing.

Keywords: Hypoxia; Oxygen; Wound Healing; Rats.

INTRODUÇÃO

Uma ferida pode ser descrita como a sequela de danos a uma superfície epitelial e seus tecidos conjuntivos subjacentes, que podem ser complicados por danos teciduais excessivos, patologias subsequentes e má perfusão e oxigenação tecidual¹. A cicatrização ideal de feridas demanda um conjunto de fatores que envolvem diferentes tipos de células e fatores de crescimento, e é dividida em quatro fases cronologicamente sobrepostas que seguem a exposição plaquetária ao colágeno e à matriz extracelular (MEC): (i) vasoconstrição e coagulação, levando coletivamente à hemostasia, (ii) inflamação aguda, (iii) proliferação celular e (iv) remodelamento da ferida^{2,3,4}.

Todo esse processo requer um aumento da atividade metabólica celular, resultando em alta demanda de oxigênio, e se inicia com o desenvolvimento de coágulos após a lesão. Em seguida as plaquetas iniciam a cascata de coagulação e liberaram fatores de crescimento para recrutar mais plaquetas, células inflamatórias e fibroblastos^{5,6,7}. Em resumo, a coagulação leva à formação de trombo plaquetário e um coágulo de fibrina, seguido por uma resposta inflamatória aguda que dá proteção precoce contra agentes contaminantes, composta primeiro pelo recrutamento de neutrófilos fagocíticos destruidores de patógenos e, posteriormente, através de macrófagos^{5,6,8}.

Por vezes, esse processo natural acaba sofrendo complicações ou mesmo não se concretizando. Assim, há uma busca por abordagens terapêuticas alternativas que visem auxiliar o

processo de cicatrização das feridas. A terapia combinada, que consiste na aplicação concomitante de mais de uma alternativa de tratamento reconstrutivo, pode levar à montagem de diferentes princípios regenerativos dos tecidos, sendo então uma chave para se obter efeitos aditivos⁹.

Proteínas Da Matriz Do Esmalte (Emdogain®)

As proteínas da matriz do esmalte (PE) foram originalmente descritas como um extrato proteico capaz de regenerar o cemento radicular e, conseqüentemente, promover a formação de um novo ligamento periodontal e osso alveolar^{10,11}. As PE são secretadas durante a odontogênese pelos ameloblastos provenientes dos germes dentários de origem suína, formando um complexo de proteínas, particularmente amelogéninas. Há também proteínas com propriedades bioativas compatíveis com as proteínas morfogênicas ósseas (BMP) e fator de crescimento transformador $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)^{12,13}.

De fato, uma série de estudos em animais e clínicos demonstraram as PE podem regenerar com sucesso tecidos periodontais perdidos em defeitos intraósseos, defeitos de furca classe II e defeitos de deiscência, instigando a osteogênese e a cementogênese nos períodos de regeneração do tecido do periodonto. As proteínas do esmalte auxiliam também na cicatrização de feridas na mucosa oral, além de estimular a produção de fibras de colágeno^{10,14,15,16}.

Seus efeitos anti-inflamatórios poderiam explicar a melhora da cicatrização do tecido gengival^{17,18}. Atuam ainda, diminuindo a manifestação de genes inflamatórios precoces, regulando o desenvolvimento e reparo tecidual com desempenhos que podem durar de 1 a 2 semanas¹⁹.

Há estudos que sugerem que o Emdogain® (gel derivado da matriz do esmalte) atua como um andaime temporário para a adesão celular, que por sua vez estimula as funções celulares relacionadas a esse processo de cicatrização, como migração, proliferação e síntese de mediadores que regulam esse processo. Um outro possível mecanismo é que ele estimula a angiogênese induzindo a secreção de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e outras moléculas envolvidas no processo de cicatrização, como fatores de crescimento transformadores β (TGF- β), Interleucina-6 e metaloproteinase-2 da matriz^{20,21,22,23}.

Ele é reabsorvido durante o processo de cicatrização, deixando apenas proteínas residuais da matriz, as quais provocam o repovoamento por células formadoras a se dirigir ao redor dos tecidos adjacentes. Esse tratamento regenerativo tem como objetivo reproduzir e reconstituir uma zona anatômica perdida ou danificada de forma que a arquitetura e funcionalidade dos tecidos sejam restauradas.²⁴

Alguns estudos têm abordado os efeitos benéficos do gel na cicatrização de feridas cutâneas, mostrando ser capaz de promover a formação de tecido granulação, uma maior quantidade de tecido conjuntivo e colágeno com melhor forma, com efeito, gera uma redução significativa no tamanho e na dor, em comparação com feridas de controle^{25,26,27}. Mas uma análise histológica do curso do tempo do processo de cicatrização não foi realizada. Além disso, falta a avaliação da qualidade geral do tecido cicatrizado.^{20,28}

Gel De Oxigênio Ativo (Blue®M)

Imediatamente após a lesão precipitante, a vascularização fica prejudicada, comprometendo o fornecimento de oxigênio para a ferida, criando um ambiente hipóxico ao redor na mesma^{29,30,31}. O recrutamento de células inflamatórias aumenta a exigência por oxigênio, exacerbando ainda mais a hipóxia^{32,33}. Embora promova a proliferação celular e inicie o reparo tecidual, a privação de oxigênio a longo prazo em feridas crônicas prejudica o processo de cicatrização por meio da inibição da angiogênese, reepitelização e síntese de matriz extracelular³⁴.

Todos os processos envolvidos na cicatrização de feridas, como a morte oxidativa de bactérias, formação de colágeno, migração de células epiteliais e angiogênese, são altamente dependentes de energia e do oxigênio. Por isso, é necessário restabelecer a oxigenação do microambiente tanto na região periférica quanto na central da ferida, para que as etapas subsequentes não sejam prejudicadas^{35,36,37,38}.

Logo, a oxigenação sustentada das células da pele para mitigar a hipóxia representa uma abordagem fundamental para acelerar a cicatrização de feridas. Nesse contexto, estudos prévios já constataram que a suplementação de oxigênio durante a cicatrização auxilia no apoptose oxidativa de bactérias, estimula a angiogênese, acelera a formação da matriz extracelular, aumenta a proliferação de fibroblastos e a deposição de colágeno, resultando na aceleração do processo de cicatrização^{39,40,41,42,43}.

Em relação às outras terapias medicamentosas, a oxigenoterapia é também vantajosa porque levanta menos preocupações de toxicidade⁴⁴. No entanto, algumas abordagens de oxigenoterapia podem não fornecer oxigênio suficiente para as células que exigem metabolismo por tempo suficiente para promover a cicatrização de feridas diabéticas. Por isso busca-se pelo desenvolvimento de sistemas de liberação de oxigênio que ocorram de forma mais contínua e duradoura^{45,46,47}.

Atualmente existe no mercado produtos de aplicação local que liberam oxigênio ativo quando colocados em feridas. Acredita-se, que atuam elevando dos níveis de oxigênio no local da ferida, estimulando a quimiotaxia de leucócitos, angiogênese, peroxidação de bactérias e acelerando o processo de cicatrização tecidual^{48,49,50}.

Adicionalmente, as espécies reativas de oxigênio (ROS), como o Peroxido de Hidrogenio (H₂O₂), desempenham papéis importantes na regulação da homeostase celular, sinalização de fatores de crescimento, indução de fatores de transcrição e defesa contra patógenos. A produção de trifosfato de adenosina (ATP), dependente de oxigênio, é crucial para a geração de energia química nas células, especialmente nas mitocôndrias durante a respiração celular. Esse processo é vital para a regeneração tecidual, que requer energia para síntese de proteínas e divisão celular^{51,52}.

Alguns estudos disponíveis na literatura demonstram os efeitos dos produtos da linha blue@m em que se acredita, atuam elevando dos níveis de oxigênio no local da ferida^{48,49,50, 51},⁵². Um dos produtos é o gel oral. Sua aplicação fornece oxigênio de forma controlada, lenta e direta ao local da lesão. Seu contato com as superfícies úmidas da mucosa, saliva e sangue geram uma reação de decomposição, através da quebra do perborato de sódio, liberando oxigênio em forma de peróxido de hidrogênio para o meio. Em baixas concentrações (0,015%), o peróxido de hidrogênio é capaz de promover a angiogênese, aumento da síntese de colágeno, aumento do metabolismo celular, e fatores de crescimento liberados pelo organismo, melhorando a capacidade de transporte de oxigênio (O₂) tendo particularidade de liberar oxigênio em uma concentração terapêutica nos tecidos afetados^{52,52}.

Contudo, essa forma de aplicação possui poucos estudos quanto à sua aplicabilidade na reparação cutânea. Assim, no presente estudo, aplicamos um modelo de cicatrização de feridas cutâneas de ratos para investigar as alterações histológicas ao longo do processo de cicatrização, para realizar a avaliação do tecido cicatrizado e para avaliar a qualidade do tecido neoformado. Não há estudos na literatura que avaliem e comparem essas duas formas de uso do gel tópico e sugere-se que ambos os géis aplicados topicamente serão efetivos no processo de cicatrização.

OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar histologicamente o efeito da aplicação tópica das proteínas derivadas da matriz do esmalte (gel Emdogain®) e gel com liberação de oxigênio ativo (blue@m) na cicatrização de feridas criadas cirurgicamente no dorso de ratos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Aspectos Éticos

Este estudo foi submetido à aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa no Uso de Animais (CEUA, 409/2020) da Universidade Positivo (Apêndice 1), de acordo com os princípios éticos do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA, 2008).

Desenho De Estudo

A amostra consistiu em 45 ratos machos (*Rattus norvegicus*, *albinus*, Wistar), com média de idade de 5 meses e peso variando entre 290 e 480g, provenientes do biotério da Universidade Positivo. O cálculo amostral foi baseado em outros estudos presentes na literatura⁵². Os animais receberam ração comercial (Nuvital, Colombo, PR, Brasil) e água mineral ad libitum. Durante todo o período experimental as condições ambientais de luz, temperatura e umidade das salas foram controladas em painel digital de maneira à manutenção de fotoperíodo de 12/12h de ciclo claro e escuro, com temperatura variando de 18 a 22°C e umidade de 65%.

Os animais foram alocados em 3 grupos: grupo Controle (C, n=15), grupo B (n=15) e grupo E (n=15), sendo que o grupo B recebeu a aplicações de gel oral blue®m em dias alternados até a eutanásia, o grupo E recebeu uma única aplicação de gel Emdogain®, enquanto o Grupo C não recebeu aplicação tópica de nenhum medicamento, após soro fisiológico em dias alternados. Cada grupo foi subdividido em três (n=5), de acordo com o momento de realização da eutanásia, sendo 10, 14 e 21 dias após o procedimento cirúrgico inicial conforme a Figura 1.

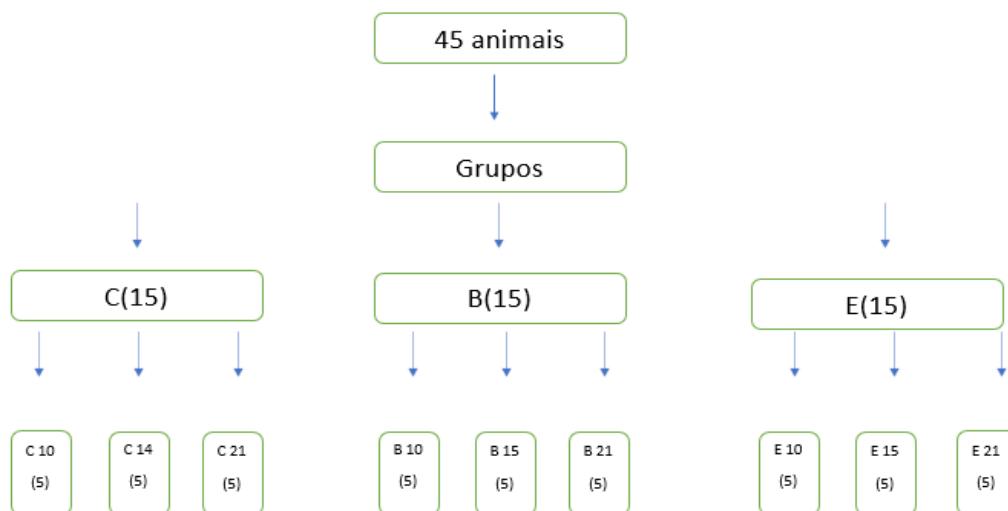


Figura 1 - Desenho de estudo: grupo Controle (C), grupo gel blue®m(B), grupo gel Emdogain® (E).

Procedimento Cirúrgico

Para a realização dos procedimentos cirúrgicos experimentais, os animais foram posicionados dentro da campânula individualmente (Figura 2A) e induzidos à anestesia inalatória com oxigênio e isoflurano 3 L/min (Cristália, Itapira, SP, Brasil); posteriormente, foram anestesiados por injeção intramuscular na parte posterior da coxa com xilazina (12mg/kg) (Vertbrands, Paulínia, SP, Brasil) e quetamina (90 mg/KG) (Vertbrands, Paulínia, SP, Brasil). A anestesia foi mantida por vaporização de isoflurano (Cristália) por máscara facial, quando necessário. Todos os animais receberam morfina (0,1 ml) via subcutânea antes de iniciar o procedimento cirúrgico. O procedimento foi executado por um único operador. Após a indução do plano anestésico os animais receberam tricotomia (Figura 2B) das áreas a serem operadas (região dorsal). Essas regiões e todos os equipamentos receberam antissepsia com polivinilpirrolidona iodo tópico (PVPI) a 10% de iodo ativo. Na região dorsal de todos os animais, houve a delimitação de um quadrado de 4cm², por intermédio de um mapa confeccionado a partir de filme radiográfico (figura 2C).

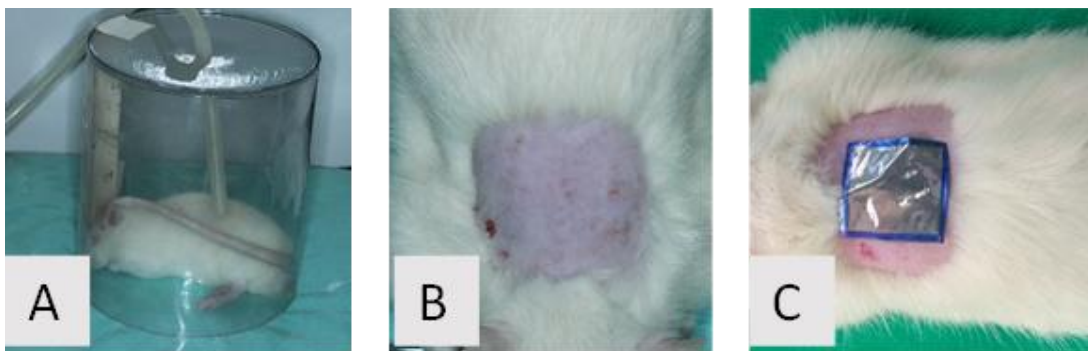


Figura 2 - Processo anestésico em campânula (A), área tricotomizada (B), guia cirúrgico (C).

Após a delimitação, a excisão de pele e tecido subcutâneo foi realizada com o bisturi com lâmina n.15 e com ajuda de pinça Dietrich para manter o retalho posicionado. Após a criação da ferida cirúrgica no dorso dos ratos (2cm x 2 cm), aplicação de gel blue®m foi realizada com a ajuda de uma espátula molt, e do gel Emdogain® com o auxílio de uma seringa e agulha de insulina. O grupo C recebeu aplicação tópica de soro fisiológico. No grupo B os animais receberam a aplicação do gel em dias alternados até a eutanásia.

Cada animal recebeu como medicação pós-operatória de 10mg/kg, durante 07 dias, injeção intramuscular de Enrofloxacina (Baytril injetável 5%, Bayer S.A., São Paulo, SP) e tramadol 5 mg/kg, via subcutânea, 2 vezes ao dia por 3 dias. Soro fisiológico foi aplicado no grupo C em dias (segunda, quarta e sexta-feira) até a realização da eutanásia.

As eutanásias foram realizadas por meio de sobredose de isoflurano, de acordo com o protocolo preconizado pelo biotério da Universidade Positivo, que segue o preceito de ética animal de acordo com a Declaração de Helsinque. Assim, foram realizadas as eutanásias de 10, 14 e 21 dias, após o procedimento cirúrgico inicial.

Processamento Histológico

Na região dorsal de cada animal, foi realizada a remoção da região cirúrgica da lesão cutânea e cerca de 1cm de tecido normal com auxílio de lâmina de bisturi n. 15 e pinça Dietrich. Estes tecidos foram acondicionados em frascos com formalina a 10%. O tecido fixado em formalina foi desidratado, embebido em parafina e foram realizados cortes de 4 µm de espessura. Os cortes de tecido foram desparafinizados em xilol, reidratados em série descendente de álcool e corados com tricrômico de Masson.

Os tecidos moles foram analisados em microscopia de luz. Foram avaliados, a presença de processo inflamatório, crosta cicatricial, matriz extracelular, vasos sanguíneos, formação e organização de fibras colágenas, redução do tamanho da ferida cirúrgica e epitelização. Todas as amostras foram fotografadas para análise histológica em 40 e 200 x.

RESULTADOS

Aos 10 dias, de acordo com a Figura 3, uma crosta cicatricial superficial foi encontrada nas regiões das feridas cirúrgicas em todos os grupos no dia 10 (Figura 1A, 1B e 1C); no entanto, como se pode observar na Figura 3C, a crosta cicatricial superficial do grupo E apresentou uma quantidade bem menor de células inflamatórias (ou restos celulares), em comparação com os demais grupos. Pode-se observar ainda que a organização do epitélio atingiu um estágio de reparo crescente, a partir do grupo C (Figura 1A), estando mais organizada no grupo B (Figura 1B), e ainda mais no grupo E (Figura 1C) – também se pode observar, no grupo E, uma camada de queratinização mais espessa do que os demais grupos, o que possibilitou a separação entre o epitélio em reparo e a crosta cicatricial superficial, indicando um estágio mais avançado de reparo tecidual.

Quanto à organização da matriz extracelular, o grupo C apresentou a menor densidade de componentes estruturais (fibras) do que os demais grupos; também apresentou uma rede de vasos mais calibrosos do que os demais. No grupo B, a matriz apresentou densidade intermediária, também com uma importante distribuição de vasos, mas de calibres menores do que os do grupo C. No grupo E, ainda aos 10 dias, pode-se observar a matriz extracelular mais densa estruturalmente dos três grupos, permeada por capilares de pequeno calibre.

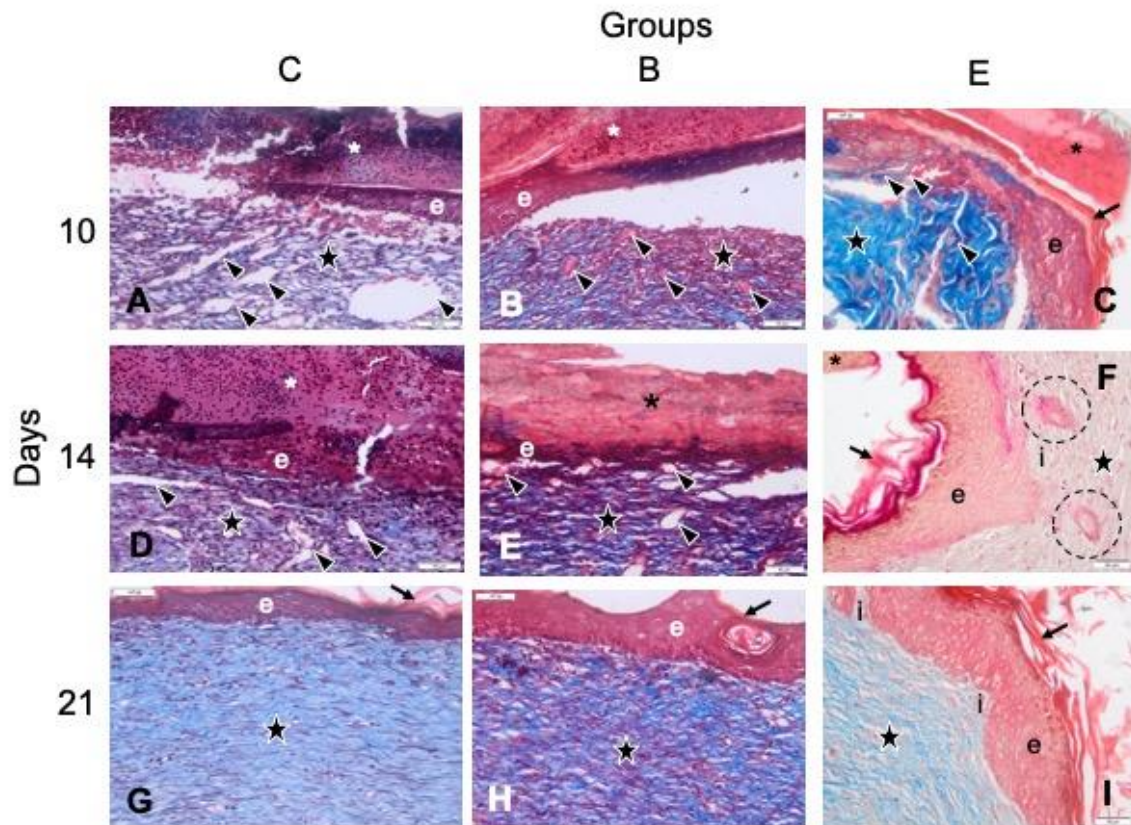


Figura 3 - Fotomicroscopias representativas dos diferentes grupos e tempos (10, 14 e 21 dias de monitoramento). Grupos: C = controle (soro); B = Gel blue®; E = Emdogain®. * = crosta cicatricial. e = epitélio. (estrela) = matriz extracelular. (triângulo) = vasos sanguíneos/capilares. (seta) = camada queratinizada. (círculos pontilhados) = projeções do epitélio para dentro do conjuntivo. i = interdigitações epitélio/conjuntivo.

Aos 14 dias, o grupo C (Figura 1D) continuou a apresentar uma espessa crosta cicatricial superficial, com inúmeras células inflamatórias (ou partes celulares) no seu interior, e com um epitélio mais espesso do que o tempo anterior do mesmo grupo. O grupo B (Figura 1E), neste mesmo tempo, também continuou a apresentar uma crosta cicatricial superficial espessa, mas sem a presença marcante de núcleos celulares semelhantes ao de células inflamatórias, denotando um processo de reparo tecidual mais adiantado do que o grupo C. Quanto ao grupo E (Figura 1F), foi possível observar um epitélio totalmente reparado e organizado, apresentando interdigitações bem maiores do que os outros grupos – as interdigitações (ou papilas conjuntivas), a partir da projeção do epitélio em direção ao conjuntivo, aumentam a área de contato epitélio/lâmina própria, tornando as trocas entre os tecidos muito mais eficiente; além disto, este grupo apresentou camada queratinizada mais espessa no epitélio, o que provavelmente facilitou o destacamento de partes ou da crosta cicatricial superficial inteira.

Quanto à matriz extracelular, a maior densidade de componentes foi achada no grupo E, enquanto os demais grupos continuaram a apresentar componentes (inclusive vascular)

semelhantes ao tempo de 10 dias; com discreto aumento de densidade de 10 para 14 dias considerando apenas o grupo C (Figura 1D).

Aos 21 dias, praticamente nenhum grupo apresentou crosta cicatricial superficial, sendo que todos apresentaram o epitélio totalmente reparado e camada queratinizada mais externa. A espessura do epitélio pareceu ser crescente também, partindo da menor no grupo C, intermediária no grupo B, e maior no grupo E. No grupo E continuou a ser observado um relevo mais irregular na superfície de contato epitélio/lâmina própria, aumentando as interdigitações (papilas conjuntivas). Quanto à matriz extracelular, todos os grupos apresentaram densidade de componentes semelhantes entre si, incluindo a vascularização.

DISCUSSÃO

O processo de reparo tecidual é complexo e multifatorial, com uma alta gama de células envolvidas, assim como fatores de crescimento². Há no mercado atual produtos com a promessa de melhorar e auxiliar na cicatrização de lesões, como é o caso do gel Emdogain®, um concentrado de proteínas de esmalte comumente utilizado para a terapia de tecidos periodontais. O gel blue®, por sua vez, também é utilizado para terapia de lesões, usa um mecanismo de entrega de oxigênio ativo TOOT (Terapia Oral do Oxigênio Tópico), que age liberando oxigênio de forma controlada e direta para os tecidos lesionados^{2,8,52}.

Ao considerar as terapias empregadas na pesquisa, é imprescindível ressaltar as características distintivas de duas formulações: o gel Emdogain® e o gel blue®. O gel Emdogain® se destaca por seu custo substancialmente mais elevado em comparação com o gel blue®, uma consideração relevante para a viabilidade econômica das intervenções terapêuticas. No entanto, vale notar que, em nossa pesquisa, optamos por utilizar o gel Emdogain® em dose única, alinhando-nos com as recomendações atuais da literatura científica^{18,19}. Em contrapartida, o gel blue®, apesar de apresentar um custo mais acessível, demanda uma frequência de aplicação mais elevada, normalmente três vezes ao dia, por um período de sete a quinze dias, conforme orientado pelo fabricante para uma ótima eficácia terapêutica. É importante mencionar que, dado o contexto da pesquisa em animais, deliberamos por uma aplicação diária em dias alternados, buscando um equilíbrio entre eficácia clínica e minimização de potenciais efeitos adversos decorrentes da frequência de aplicação⁵².

No presente trabalho foi avaliado o processo de cicatrização pela análise histológica, e a influência de diferentes intervenções tópicas no processo cicatricial. Nosso estudo comparou

o efeito da aplicação local de gel concentrado de proteínas do esmalte e do gel liberador de oxigênio ativo em feridas cutâneas causadas no dorso de ratos, a um grupo controle sem tratamento. Os resultados demonstraram que o uso de gel Emdogain® e gel blue®m podem auxiliar na recuperação de lesões cutâneas em ratos. Essa melhora se deu através de uma maior angiogênese e formação de tecido de granulação, bem como acelerou o início do processo de reepitelização, principalmente no grupo E. Esses resultados são inéditos, uma vez que não há estudos realizados anteriormente que avaliaram comparativamente a ação do gel Emdogain® e gel blue®m na cicatrização de feridas cutâneas.

A cicatrização precoce é o estágio mais acentuado de todo o plexo de cicatrização. É nesse período que ocorre a fase mais agressiva como por exemplo, a fase inflamatória. A utilização de terapia medicamentosa apresentou-se se mais evidente durante o estágio precoce de cicatrização (período de 10 dias), corroborando outros estudos.^{2,3}

Aos 10 dias de tratamento, o grupo E apresentou melhores resultados quando comparado ao grupo B e grupo C. Houve uma maior evolução da cicatrização com menor quantidade de células inflamatórias (ou restos celulares) e apresentou um nível maior de organização epitelial quando comparados aos outros dois grupos. Isto pode ser explicado pelo fato de o gel Emdogain® possuir constituintes proteicos, que auxiliam no processo de biomineralização, amenizando a liberação exacerbada de sinalizadores inflamatórios, além de proporcionar a síntese de uma maior quantidade de tecido conjuntivo e colágeno²².

O gel blue®m libera H₂O₂ em que quando utilizado em baixa concentração, atua como agente antimicrobiano, promovendo a erradicação de microrganismos, além de melhorar a sinalização ou funcionando como um segundo mensageiro de dano, estimulando as células responsivas^{51,52}. O grupo B apresentou uma maior quantidade de células inflamatória, no tempo de 10 dias, quando comparado ao grupo C e E. Pode -se sugerir que houve uma resposta inflamatória inicial mais intensa, causando uma aceleração na formação de tecido de granulação, ao mesmo tempo que menos organizada em comparação com o grupo E. Apesar disso, a maior quantidade de tecido de granulação, representa uma evolução quando comparado ao grupo C.

Apesar da presença da crosta cicatricial nos três grupos, pode-se observar no grupo E camada de queratinização mais espessa do que os demais grupos, o que possibilitou a separação entre o epitélio em reparo e a crosta cicatricial superficial, indicando um estágio mais avançado de reparo tecidual. Além disso o grupo E mostrou uma matriz extracelular mais densa

estruturalmente. Tal fato se explica pelas amelogeninas, seu principal constituinte proteico, que são capazes de sintetizar moléculas da matriz extracelular^{57,58,59}.

Aos 14 dias, os grupos C e B continuaram a apresentar uma crosta cicatricial mais espessa, apesar de que com menor presença de células inflamatórias no grupo B, denotando um processo de reparo tecidual mais adiantado e organizado em relação ao grupo C. Já o Grupo E apresentou um epitélio totalmente reparado e organizado, que novamente o coloca em estágio mais evoluído em relação aos outros dois grupos. Isso se justifica novamente pela presença das amelogeninas, que auxiliam a promover uma reepitelização mais rápida, bem como a redução de inflamação e potencialização da angiogênese^{12,13}.

Aos 21 dias, praticamente nenhum grupo apresentou crosta cicatricial superficial, sendo que todos apresentaram o epitélio totalmente reparado e camada queratinizada mais externa. O grupo E apresentou uma camada mais espessa de epitélio em relação aos outros dois grupos e, o Grupo B em relação ao grupo C, além de uma maior organização dos componentes estruturais (fibras colágenas). Logo, pode-se considerar que em relação aos outros dois grupos, o gel do grupo E auxiliou no equilíbrio de remodelação tecidual, acelerando o processo de cicatrização, sem gerar uma neoformação de tecido epitelial prejudicada^{62,63}. Já o uso do gel do grupo B faz com que o processo inflamatório primário seja mais longo, o que explica as diferenças para este grupo em relação ao Grupo E, uma vez que a formação de tecido ocorre de forma mais desordenada, até que seja estabilizado. Todavia, pode-se afirmar que tanto o gel Emdogain® quanto gel blue®m podem ser utilizados como aliados no processo de cicatrização^{61,62,63}. No entanto, durante todo o processo de cicatrização, grupo E apresentou-se em estágios mais adiantados e equilibrados em relação aos grupos B e C. Por outro lado, o grupo B apresentou melhores resultados quando comparados ao grupo C. Logo, estas terapias parecem promissoras devido à sua facilidade de uso e influência positiva na cicatrização dos tecidos neoformados. Não houve resultados indesejados ou dificuldade no processo de cicatrização de qualquer animal.

CONCLUSÃO

Podemos concluir de acordo com a metodologia utilizada que tanto gel Emdogain® quanto o gel de blue®m, apresentaram eficiência no processo de cicatrização das feridas cirúrgicas em ratos. Contudo, o gel do Emdogain® mostrou ter um processo de cicatrização mais acelerado e organizado que os demais grupos, principalmente nos estágios iniciais de cicatrização.

REFERÊNCIAS

1. Dunnill C, Patton T, Brennan J, et al. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int Wound J*. 2017;14(1):89-96.
2. Ferreira MM, Botelho MF, Carvalho L, Oliveiros B, Carrilho EVP. The effect of Emdogain gel on periodontal regeneration in autogenous transplanted dog's teeth. *Indian Journal of Dental Research*. 2014; 25(5):585-588.
3. Posnett J, Franks PJ. The burden of chronic wounds in the UK. *Nurs Times*. 2008; 104(2):44-45.
4. Teller P, White TO. The physiology of wound healing: injury through maturation. *Perioper Nurs Clin*. 2011; 6(2):159-170.
5. DiPietro LA. Angiogenesis and wound repair: when enough is enough. *J Leukoc Biol*. 2016; 100(5):979-984. doi: 10.1189/jlb.4MR0316-102R.
6. Cavalcante LC, Moreira MC, Mota OML, Turatti E, Viana FAC, Pereira SLS. Efeito da pedra umes no processo de cicatrização tecidual. Estudo histológico em dorso de ratos. *Braz J Periodontol*. 2012; 22(1):69-73.
7. Smet GHJ de, Kroese LF, Menon AG, Jeekel J, van Pelt AWJ, Kleinrensink GJ, Lange JF. Oxygen therapies and their effects on wound healing. *Wound Repair Regen*. 2017; 25(4): 591-608. doi: 10.1111/wrr.12561. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28783878.
8. Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatol Surg*. 2008; 34(8):1159-1169.
9. Nemcovsky CE, Beitlitum I. Combination Therapy for Reconstructive Periodontal Treatment in the Lower Anterior Area: Clinical Evaluation of a Case Series. *Dentistry Journal*. 2018; 6:1-11.
10. Heijl L, Heden G, Svärðström G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intraosseous periodontal defects. *J Clin Periodontol*. 1997; 24(9 Pt 2):705-714.
11. Hammarström L, Heijl L, Gestrelus S. Periodontal regeneration in a model of buccal dehiscence in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol*. 1997; 24(9 Pt 2):669-677.

12. Gestrelus S, Andersson C, Johansson AC, Persson E, Brodin A, et al. Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. *J Clin Periodontol.* 1997; 24(9 Pt 2):678-684.
12. Gestrelus S, Lyngstadaas SP, Hammarström L. Emdogain - periodontal regeneration based on biomimetics. *Clin Oral Investig.* 2000; 4(3-4):120-125.
14. Palmer RM, Cortellini P, European Workshop on Periodontology Group B. Periodontal tissue engineering and regeneration: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontology.* 2008; 35(8 Suppl):83-86.
15. Cochran DL, King GN, Schoolfield J, Velasquez-Plata D, Mellonig JT, et al. The effect of enamel matrix proteins on periodontal regeneration as determined by histological analyses. *J Periodontol.* 2003; 74(7):1043-1055.
16. Gkraniias ND, Graziani F, Sculean A, Donos N. Wound healing after regenerative procedures in grade III furcation defects: histomorphometric results. *Clin Oral Investig.* 2012; 16(1):239-249.
17. Myhre AE, Lyngstadaas SP, Dahle MK, Stuestø JF, Foster SJ, et al. Anti-inflammatory properties of enamel matrix derivative in human blood. *J Periodontal Res.* 2006; 41(3):208-213.
18. Spahr A, Lyngstadaas SP, Boeckh C, Andresson C, Ehrlich M, Podbielski A, et al. Effect of the enamel matrix derivative Emdogain on the growth of periodontal pathogens in vitro. *J Clin Periodontol.* 2002; 29(1):62-72.
19. António P, Bica J, Costa C. A eficácia da utilização de Emdogain® na técnica de retalho de avanço coronal - Revisão Sistemática. Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa Para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária. Viseu: [s.n.].
20. Mirastschijski U, Konrad D, Lundberg E, Lyngstadaas SP, Jorgensen LN, et al. Effects of a topical enamel matrix derivative on skin wound healing. *Wound Repair Regen.* 2004; 12(1):100-108.
21. Suzuki S, Nagano T, Yamakoshi Y, Gomi K, Arai T, Fukae M, et al. Enamel matrix derivative gel stimulates signal transduction of BMP and TGF- β . *J Dent Res.* 2005; 84(6):510-514.
22. Lyngstadaas SP, Wohlfahrt JC, Brookes SJ, Paine ML, Snead ML, et al. Enamel matrix proteins; old molecules for new applications. *Orthod Craniofac Res.* 2009; 12(3):243-253.
23. Maycock J. Characterization of a Porcine Amelogenin Preparation, Emdogain, a Biological Treatment for Periodontal Disease. *Connective Tissue Research.* 2002; 43(4-5):472-476.
24. Ohana RAEH, et al. Proteína da Matriz do Esmalte como Recurso Coadjuvante na Terapia Periodontal Regenerativa - Revisão de Literatura. *Revista Periodontia.* 2010; 20(1):07-13.
25. Chadwick P, Acton C. The use of amelogenin protein in the treatment of hard-to-heal wounds. *Br J Nurs.* 2009; 18(1):22-26.

26. Romanelli M, Dini V, Vowden P, Agren MS. Amelogenin, an extracellular matrix protein, in the treatment of venous leg ulcers and other hard-to-heal wounds: experimental and clinical evidence. *Clin Interv Aging*. 2008; 3:263-272.
27. Vowden P, Romanelli M, Peter R, Boström A, Josefsson A, et al. The effect of amelogenins (Xelma) on hard-to-heal venous leg ulcers. *Wound Repair Regen*. 2006; 14(3):240-246.
28. Al-Hezaimi K, Al-Askar M, Al-Fahad H, Al-Rasheed A, Al-Sourani N, et al. Effect of enamel matrix derivative protein on the healing of standardized epithelial wounds: a histomorphometric analysis in vivo. *Int Wound J*. 2012; 9(4): 436-441.
29. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*. 2005; 366(9498):1736-1743.
30. Hong WX, Hu MS, Esquivel M, Liang GY, Rennert RC, McArdle A, et al. The role of hypoxia-inducible factor in wound healing. *Adv Wound Care*. 2014; 3(6):390-399.
31. Dissemond J, Kröger K, Storck M, Risse A, Engels P. Topical oxygen wound therapies for chronic wounds: A review. *J Wound Care*. 2015; 24(1):53-63.
32. Gordillo GM, Sen CK. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. *Am J Surg*. 2003; 186(3):259-263.
33. Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in wound healing—More than a nutrient. *World J Surg*. 2004; 28(3):294-300.
34. Schreml S, Szeimies R, Prantl L, Karrer S, Landthaler M, Babilas P. Oxygen in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol*. 2010; 163(2):257-268.
35. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*. 2009 Sep-Oct;37(5):1528-42.
36. Wang PH, Huang BS, Horng HC, Chen YJ. Wound healing. *J Chin Med Assoc*. 2018; 81(2):94-101.
37. Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Karrer S, Landthaler M, Babilas P. Oxygen in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol*. 2010 Aug;163(2):257-68. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09804.x. Epub 2010 Apr 15. PMID: 20394633.
38. Falanga V, Zhou L, Yufit T. Low oxygen tension stimulates collagen synthesis and COL1A1 transcription through the action of TGF-beta 1. *J Cell Physiol*. 2002 Apr;191(1):42-50. doi: 10.1002/jcp.10065
39. Sen CK. Wound healing essentials: Let there be oxygen. *Wound Repair Regen*. 2009;17(1):1–18.
40. André-Lévigne D, Modarressi A, Pignel R, Bochaton-Piallat ML, PittetCuénod B. Hyperbaric oxygen therapy promotes wound repair in ischemic and hyperglycemic conditions, increasing tissue perfusion and collagen deposition. *Wound Repair Regen*. 2016;24(6):954–65.

41. Davis SC, Cazzaniga AL, Ricotti C, Zalesky P, Hsu LC, Creech J, et al. Topical oxygen emulsion: A novel wound therapy. *Arch Dermatol*. 2007;143(10):1252–6.
42. Chandra PK, Ross CL, Smith LC, Jeong SS, Kim J, Yoo JJ, et al. Peroxide-based oxygen generating topical wound dressing for enhancing healing of dermal wounds. *Wound Repair Regen*. 2015;23(6):830–841.
43. Rao C, Xiao L, Liu H, Li S, Lu J, Li J, et al. Effects of topical oxygen therapy on ischemic wound healing. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(1):118–123.
44. Bitterman H. Bench-to-bedside review: Oxygen as a drug. *Crit Care*. 2009;13:205.
45. Gupta A, Raghubir R. Energy metabolism in the granulation tissue of diabetic rats during cutaneous wound healing. *Mol Cell Biochem*. 2005;270:71–77.
46. Han G, Ceilley R. Chronic wound healing: A review of current management and treatments. *Adv Ther*. 2017;34:599–610.
47. Chen H, Cheng Y, Tian J, Yang P, Zhang X, Chen Y, et al. Dissolved oxygen from microalgae-gel patch promotes chronic wound healing in diabetes. *Sci Adv*. 2020;6:eaba4311.
48. Cunha EJ, Auersvald CM, Deliberador TM, Gonzaga CC, Florez FLE, Correr GM, et al. Effects of Active Oxygen Toothpaste in Supragingival Biofilm Reduction: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Dentistry*. 2019; 3938214.
49. Mattei BM, Imanishi SAW, de Oliveira Ramos G, de Campos PS, Weiss SG, Deliberador TM. Mouthwash with Active Oxygen (blue®) Induces Keratinocytes Proliferation. *Open Journal of Stomatology*. 2020;10:107–114.
50. Deliberador TM, Weiss SG, Rychuv F, Cordeiro G, Cate MCLT, Leonardi L, et al. Comparative Analysis in Vitro of the Application of blue® Oral Gel versus Chlorhexidine on *Porphyromonas gingivalis*: A Pilot Study. *Advances in Microbiology*. 2020;10:194–201.
51. Ngeow WC, Tan CC, Goh YC, Deliberador TM, Cheah CW. A Narrative Review on Means to Promote Oxygenation and Angiogenesis in Oral Wound Healing. *Bioengineering (Basel)*. 2022 Nov 2;9(11):636. doi: 10.3390/bioengineering9110636. PMID: 36354548; PMCID: PMC9688034.
52. Deliberador TM, Macalossi JMS, Tenorio C, Dall Agnol GS, Boia MF, Zielak JC. An oxygen-releasing agent promotes healing of skin wounds in rats. *J Wound Care*. 2023 Nov 2;32(11):738-747. doi: 10.12968/jowc.2023.32.11.738. PMID: 37907358.
53. Eisenbud DE. Oxygen in wound healing: nutrient, antibiotic, signaling molecule, and therapeutic agent. *Clin Plast Surg*. 2012;39(3):293–310.
54. Han SJ, Xylitol inhibits inflammatory cytokine expression induced by lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(11):1285–1291.

55. Blue@m care. [homepage na internet]. Bluem: Viva essa nova experiência [acesso em 27 jun 2023]. Disponível em: <https://bluem.com.br/loja/produto/cuidados-especiais/gel-oral-bluem-15-ml/>.
56. Murphy EC, Friedman AJ. Hydrogen peroxide and cutaneous biology: Translational applications, benefits, and risks. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(6):1379–1386. doi:10.1016/j.jaad.2019.05.030
57. Romanelli M, Dini V, Vowden P, Ågren MS. Amelogenin, an extracellular matrix protein, in the treatment of venous leg ulcers and other hard-to-heal wounds: Experimental and clinical evidence. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):263–272.
58. Qu Q, Haitina T, Zhu M, et al. New genomic and fossil data illuminate the origin of enamel. *Nature*. 2015;526:108–111. doi:10.1038/nature15259.
59. Kasuya A, Tokura Y. Attempts to accelerate wound healing. *J Dermatol Sci*. 2014;76(3):169–172. doi:10.1016/j.jdermsci.2014.11.001
60. Hoang AM, Oates TW, Cochran DL. In Vitro Wound Healing Responses to Enamel Matrix Derivative. *Rev Periodontia*. 2000;71:1270–1277. doi:10.1902/jop.2000.71.8.1270.
61. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Immunologia celular e molecular*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019.
62. Montanari T. *Histologia: texto, atlas e roteiro de aulas práticas*. 3 ed. Porto Alegre: Ed. da autora; 2016.
63. Chano L, Tenenbaum HC, Lekic PC, Sodek J, McCulloch CA. Emdogain regulation of cellular differentiation in wounded rat periodontium. *J Periodontal Res*. 2003;38(2):164-74.

2. Artigo científico 2

Artigo de acordo com as normas da Faculdade ILAPEO, para futura publicação no periódico

Case Report in Dentistry

INSTALAÇÃO E PROVISIONALIZAÇÃO IMEDIATA, EM REGIÃO ANTERIOR DE MAXILA, UTILIZANDO IMPLANTES DENTÁRIOS CERÂMICOS ZI, EM PACIENTE COMPROMETIDA PERIODONTALMENTE: RELATO DE CASO CLÍNICO.

Geninho Thomé¹

Carolina Accorsi²

Sergio Rocha Bernardes¹

Jean Uhlendorf²

Markus Rennan Alexandre Costa da Silva³

Tatiana Deliberador¹

¹PhD, Professor da Faculdade ILAPEO

²MsC, Faculdade ILAPEO

³Aluno do Curso de Mestrado da Faculdade ILAPEO

RESUMO

A substituição dentária com implantes dentários, constituídos principalmente por titânio tipo IV, tornou-se uma questão bem documentada e uma modalidade de tratamento cientificamente aceita. Recentemente, os implantes de zircônia têm sido indicados em algumas situações, como alternativa aos implantes de Titânio. Os implantes de zircônia têm demonstrado boas propriedades biomecânicas, como estabilidade química e um elevado potencial de osseointegração, somado a pouca afinidade para aderência de biofilme. Este artigo tem por objetivo relatar um caso clínico de reabilitação oral estética, com instalação e provizionalização imediata, em região anterior de maxila, utilizando implantes dentários cerâmicos Zi (Neodent Zirconia Implant System) em paciente comprometida periodontalmente. Pela baixa adesividade bacteriana relatada aos materiais cerâmicos e por se tratar de uma paciente com comprometimento periodontal, o implante dentário Cerâmico Zi, foi o material de escolha para esse tratamento. Após a instalação dos implantes e provizionalização imediata das coroas, sucedido período de acompanhamento, as coroas definitivas foram instaladas e foi observado uma excelente cicatrização dos tecidos moles, e uma ótima afinidade com os implantes, favorecendo a estética e a satisfação da paciente.

Palavras-chave: Implante dentário; Cerâmica; Osseointegração.

ABSTRACT

Dental replacement with dental implants, primarily composed of type IV titanium, has become a well-documented issue and a scientifically accepted treatment modality. Recently, zirconia implants have been indicated in some situations as an alternative to titanium implants. Zirconia implants have demonstrated good biomechanical properties, such as chemical stability and a high potential for osseointegration, in addition to a low affinity for biofilm adhesion. This article aims to report a clinical case of aesthetic oral rehabilitation with immediate installation and provisionalization

in the anterior region of the maxilla, using ceramic dental implants Zi (Neodent Zirconia Implant System) in a patient with periodontal impairment. Due to the related low bacterial adhesion to ceramic materials in addition the patient with periodontal impairment, the Ceramic Zi dental implant was the material of choice for this treatment. After the installation of the implants and immediate provisionalization of the crowns, followed by a monitoring period, the definitive crowns were installed, and excellent healing of soft tissues and a great affinity with the implants were observed, favoring the aesthetics and patient satisfaction.

Keywords: Dental Implant; Ceramic; Osseointegration.

INTRODUÇÃO

A substituição dentária com implantes dentários em pacientes parcial e completamente desdentados tornou-se uma questão bem documentada e uma modalidade de tratamento cientificamente aceita. O principal constituinte dos implantes é o titânio tipo IV, cujas propriedades mecânicas e biológicas foram comprovadas ao longo da história^{1,2}. Entretanto, apesar de sua ampla utilização, existem algumas limitações. Entre elas, as limitações estéticas, como o aparecimento da margem metálica devido à recessão ou presença de colorações acinzentadas quando utilizado em regiões anteriores em pacientes com fenótipo periodontal fino^{4,5}. Além disso, há relatos na literatura de reações imunológicas ou alérgicas, devido aos íons metálicos liberados na interface osso-implante e na via sistêmica ao longo do tempo, apesar do Titânio IV ser considerado um material inerte biologicamente^{6,7,8,9,10,11}.

Recentemente, os implantes de zircônia têm sido indicados em algumas situações, como alternativa aos implantes de Titânio¹². Suas ótimas propriedades biomecânicas, como estabilidade química e um elevado potencial de osseointegração, somado a pouca afinidade para aderência de biofilme, leva a uma redução do número de células inflamatórias e melhora resposta dos tecidos moles^{13,14,15,16}. Além disso, por sua cor e radiopacidade, há um importante ganho estético principalmente em situações envolvendo a zona anterior da maxila¹⁷.

Além dos benefícios estéticos, estudos clínicos em mostrado que a taxa de sucesso dos implantes de zircônia, é semelhante aos implantes de titânio¹⁸. Em uma meta análise,

ROEHLING et al.2018 buscou avaliar a sobrevivência do implante, a perda óssea marginal periimplantar, complicações técnicas e biológicas, bem como resultados estéticos de implantes de zircônia em estudos clínicos. O estudo concluiu que os implantes de zircônia de 1 peça mostraram taxas de sobrevivência média de 1 e 2 anos semelhantes e perda óssea marginal após 1 ano em comparação com os dados publicados para implantes de titânio.

Este artigo tem por objetivo relatar um caso clínico de reabilitação oral estética, com instalação e provizionalização imediata, em região anterior de maxila, utilizando implantes dentários cerâmicos Zi (Neodent Zirconia Implant System) em paciente comprometida periodontalmente.

RELATO DE CASO

Paciente MDC, do sexo feminino, 30 anos de idade se apresentou com queixa de mobilidade dentária nos elementos 11, 12, 21 e 22. Anamnese e história médica pregressa não revelaram restrições, sendo a paciente classificada como (ASA I). Ao realizar o exame clínicos intraoral observou-se uma condição de higiene bucal insatisfatória, com comprometimento periodontal, confirmada inicialmente através de uma radiografia panorâmica, que demonstrou uma perda considerável do periodonto de sustentação (FIG 1), sendo indicada a remoção cirúrgica desses dentes e a imediata instalação de implantes dentários.

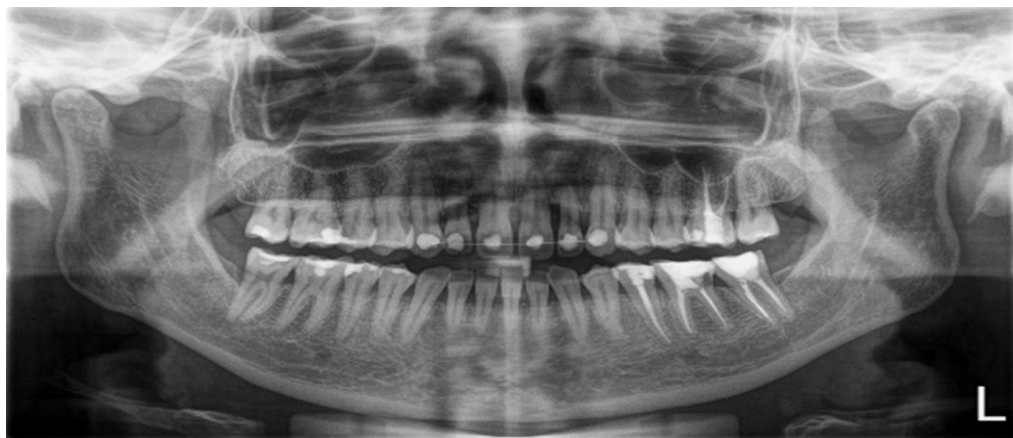


Figura 1- Radiografia panorâmica

Inicialmente, foi realizada a adequação do meio bucal, com sessões de raspagem subgingival e supragingival e orientação de higiene bucal pela técnica de Bass modificada. Após a melhora da condição periodontal, realizou-se uma tomografia computadorizada Cone Beam e escaneamento intraoral (Scanner Intraoral Virtuo Vivo™), para o planejamento cirúrgico e reabilitador.

De posse dos arquivos DICOM e STL, deu -se início a fase de planejamento cirúrgico através de um software (CoDiagnostiX™, Dental Wings Inc., Montreal, Canada), visando a utilização de implante cerâmico Zi. Após a avaliação volumétrica do remanescente ósseo, ficou definido implantes de dimensões 13x4mm para as regiões dos elementos 11, 21 e implantes de 3,75x11,5mm para a região do 12 e 22 (FIG 2).

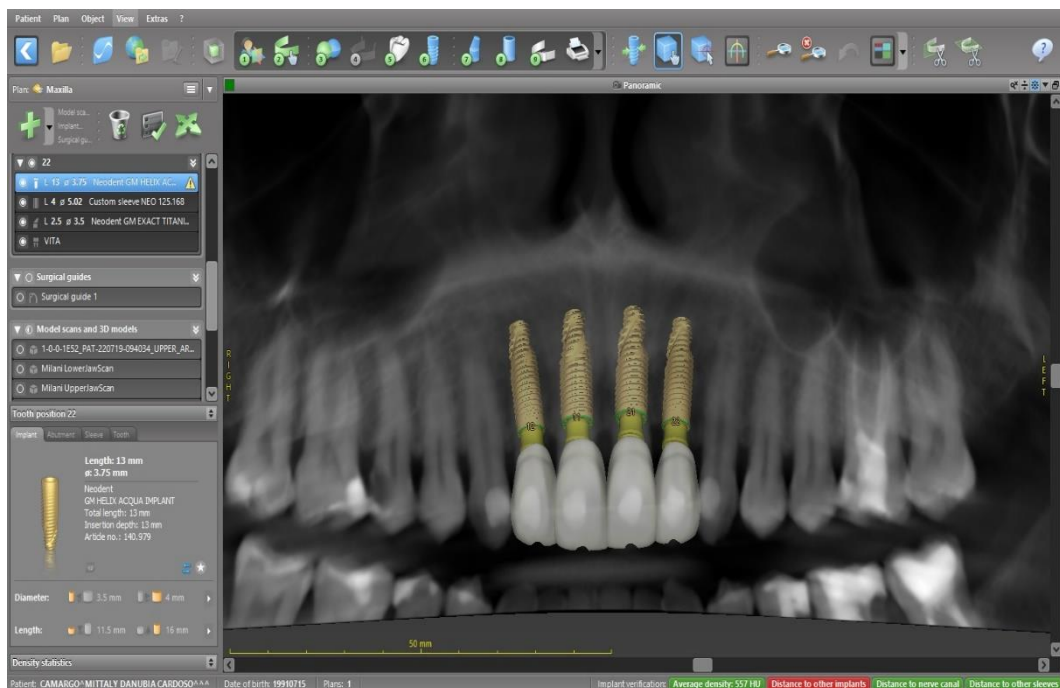


Figura 2- Planejamento Virtual

Por conta da mobilidade acentuada dos dentes, e com o intuito de evitar maior reabsorção óssea, as extrações foram realizadas de forma atraumática, seguida de curetagem do alvéolo e instalações dos implantes de forma flapless. Os alvéolos foram instrumentados seguindo criteriosa sequência recomendada pelo fabricante, chegando a um torque médio de 60N em cada implante instalado. Pilares Peek CR, de dimensões 3,75x4x1,5 foram provados

em boca e instalados individualmente sobre os implantes, com toque de 10N, para receber as coroas provisórias. Cilindros provisórios dos pilares Peek Cr(neodent) previamente escolhidos no software de planejamento virtual foram instalados e a partir deles 4 coroas provisórias foram obtidas (FIG 3).



Figura 3- Instalação das Coroas Provisórias

Para o preenchimento dos gaps entre as superfícies dos implantes e as paredes ósseas vestibulares, foi utilizado enxerto xenógeno (Cerabone, Strauman). Visando um aumento de volume da mucosa periimplantar, foi realizada através da técnica da tunelização(técnica VISTA), enxerto com matriz colágena de origem da derme suína, (mucoderm® Strauman). O retalho foi reposicionado coronalmente e mantido em posição por intermédio de suturas suspensórias na região interproximal dos dentes e fixados com resina Flow.

Por fim, todo o conjunto foi protegido com cimento cirúrgico. As prescrições medicamentosas incluíram Amoxicil lin 875mg + Clavulanato de Potássio 125mg a cada 12 horas por 7 dias; Nimesulida 100mg a cada 12 horas por 3 dias; Dipirona sódica 500mg a cada 6h por 3 dias e bochechos suaves com digluconato de clorexidina 0,12% 2 vezes ao dia por 15

dias. Após 10 dias, as suturas e o cimento cirúrgico foram removidos e observou-se boa cicatrização e ausência de sinais inflamatórios.

Decorridos 15 meses de acompanhamento após as instalações e provizionalinação imediata, sem qualquer condição insatisfatória detectada, as coroas provisórias foram substituídas por coroas cerâmicas unitárias. As próteses definitivas do tipo cimentada foram instaladas sobre a Bases Zi (FIG 4).



Figura 4- Cimentação das Coroas Cerâmicas

DISCUSSÃO

A maioria dos implantes Zr apresentam design de peça única. Além dessa menor diversidade, só há opção de retenção cimentada, que pode gerar risco de excesso de cimento e indicação adversa para casos clínicos de carga imediata, ou mesmo quando a posição tridimensional não for adequada^{25,26}. Entretanto, os implantes cerâmicos Zi utilizados nesse caso clínico, apresentam uma maior variedade de tamanhos e componentes protéticos, incluindo a opção de componentes angulados e próteses parafusadas. Isso aumenta bastante a

versatilidade do sistema, permitindo inclusive reabilitações orais com carga imediata, como relatado nesse caso clínico.

Apesar do caso em questão, a paciente apresentar um fenótipo periodontal intermediário, que traz uma exigência estética menos crítica, e não contraindicaria a utilização de implantes Ti, é fundamental que o profissional considere os diversos fatores para selecionar o material adequado do implante. Em situações de fenótipo periodontal fino, em área estética, o uso de implantes de Zi por possuir coloração branca opaca pode ser melhor indicado, já que a coloração escura do implante de Ti pode aparecer por translucidez no tecido periimplantar e comprometer o resultado estético do caso clínico.

A literatura tem confirmado que os implantes de Zr são uma alternativa confiável a utilização de implante Ti. Esses achados corroboram os resultados encontrados em estudos realizados em animais e em humanos, e trazidos por revisões sistemáticas. Os implantes de zircônia são biologicamente bem tolerados e osseointegram-se rapidamente^{13,20,21, 24}. Oliva et al. em um estudo clínico de longo prazo, investigaram o sucesso de implantes de zircônia de peça única, nele 831 implantes dentários de zircônia foram avaliados em humanos, chegando a uma taxa geral de sucesso de 95% após 5 anos de acompanhamento.

Nevins et al.²⁴ realizaram avaliações histológicas e clínicas comparando implantes de zircônia com os implantes de titânio. Os tecidos gengivais eram saudáveis e a excelente altura óssea vertical foi evidenciada nas radiografias. Além disso, também foram realizadas observações histológicas que demonstraram que o contato osso-implante com uma superfície de implante de zircônia foi suficiente para fornecer evidência de osseointegração.^{24,27} Neste caso clínico, observou-se uma excelente cicatrização dos tecidos moles, e uma ótima afinidade com os implantes, evidenciada por uma migração dos tecidos periimplantares em sentido coronal ao longo dos meses, favorecendo a estética e a satisfação da paciente.

Pela baixa adesividade bacteriana relatada aos materiais cerâmicos e por se tratar de uma paciente com comprometimento periodontal, o implante dentário Cerâmico Zi, foi o material de escolha para esse tratamento²⁴. Isso se refletiu em uma boa interação com tecidos moles. Essa reação se deve a um bom vedamento da mucosa e à semelhança na orientação das fibras do tecido conjuntivo ao redor do colo desses implantes de zircônia.

Mesmo com o sucesso clínico do caso relatado, é de suma importância manter o paciente em acompanhamento periódico durante alguns meses e observar atentamente as respostas teciduais. A terapia periodontal de suporte se faz necessária porque os fatores causais da doença periodontal e periimplantar não apresentam cura definitiva. Obviamente, além dos aspectos gengivais e periodontais, fatores oclusais, estética e características individuais de cada reabilitação também devem ser sempre observados nessas reavaliações²⁸.

CONCLUSÃO

Com base literatura, conclui-se que os sistemas de implantes de zircônia podem se tornar uma alternativa ao titânio com cor mais natural. Neste artigo, os implantes utilizados apresentaram sucesso em curto prazo e a paciente ficou satisfeito com o resultado. No entanto, para avaliar adequadamente o desempenho clínico desse tipo de reabilitação, mais investigações controladas, bem planejadas e ensaios clínicos devem ser realizados com acompanhamento de longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Steinemann SG. Titanium – the material of choice? *Periodontology* 2000. 1998;17: 7–21.
2. Albrektsson T, Sennerby L, Wennerberg A. State of the art of oral implants. *Periodontology* 2000. 2008;47:15–26.
3. Buser D, Sennerby L, De Bruyn H. Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontol* 2000. 2017;73:7-21.

4. Ghanem H, Afrashtehfar KI, Abi-Nader S, Tamimi F. Impact of a “TEDStyle” presentation on potential patients’ willingness to accept dental implant therapy: a one-group, pre-test post-test study. *J Adv Prosthodont*. 2015;7:437-45.
5. Heydecke G, Locker D, Awad MA, Lund JP, Feine JS. Oral and general health-related quality of life with conventional and implant dentures. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2003;31:161-8.
6. Stejskal V, Hudecek R, Stejskal J, Sterzl I. Diagnosis and treatment of metal-induced side-effects. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006;27(Suppl 1):7–16.
7. Stejskal J, Stejskal VD. The role of metals in autoimmunity and the link to neuroendocrinology. *Neuro Endocrinol Lett*. 1999;20(6):351–64.
8. Sicilia A, Cuesta S, Coma G, Arregui I, Guisasola C, Ruiz E, et al. Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(8):823–35.
9. Javed F, Al-Hezaimi K, Almas K, Romanos GE. Is titanium sensitivity associated with allergic reactions in patients with dental implants? A systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013;15(1):47–52.
10. Stejskal J, Stejskal VD. The role of metals in autoimmunity and the link to neuroendocrinology. *Neuro Endocrinol Lett*. 1999;20(6):351–64.
11. Siddiqi A, Payne AG, De Silva RK, Duncan WJ. Titanium allergy: could it affect dental implant integration? *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(7):673-80.
12. Gross UM. Biocompatibility—the interaction of biomaterials and host response. *J Dent Educ*. 1988;52:798-803.
13. Bosshardt DD, Chappuis V, Buser D. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. *Periodontol 2000*. 2017;73:22-40.
14. Degidi M, Artese L, Scarano A, Perrotti V, Gehrke P, Piattelli A. Inflammatory infiltrate, microvessel density, nitric oxide synthase expression, vascular endothelial growth factor expression, and proliferative activity in peri-implant soft tissues around titanium and zirconium oxide healing caps. *Journal of Periodontology*. 2006;77:73–80. doi:10.1902/jop.2006.77.1.73.
15. Roehling S, Astasov-Frauenhoffer M, Hauser-Gerspach I, Braissant O, Woelfler H, Waltimo T, et al. In vitro biofilm formation on titanium and zirconia implant surfaces. *Journal of Periodontology*. 2017;88:298–307. doi:10.1902/jop.2016.160245.
16. Welander M, Abrahamsson I, Berglundh T. The mucosal barrier at implant abutments of different materials. *Clinical Oral Implants Research*. 2008;19:635–641.
17. Andreiotelli M, Wenz HJ, Kohal R. Are ceramic implants a viable alternative to titanium implants? A systematic literature review. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(4):32-47.

18. Mellinghoff J. Erste klinische ergebnisse zu dentalen schraubenimplantaten aus zirkonoxid. *Z Zahnärztl Impl.* 2006;22(4):288-93.
19. Roehling S, Schlegel KA, Woelfler H, Gahlert M. Performance and outcome of zirconia dental implants in clinical studies: A meta-analysis. *Clin Oral Impl Res.* 2018;29(Suppl. 16):135–153. doi:10.1111/ clr.13352.
20. Manzano G, Herrero LR, Montero J. Comparison of clinical performance of zirconia implants and titanium implants in animal models: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29:311-320.
21. Wenz HJ, Bartsch J, Wolfart S, Kern M. Osseointegration and clinical success of zirconia dental implants: a systematic review. *Int J Prosthodont.* 2008;21:27-36.
22. Oliva J, Oliva X, Oliva JD. Five-year success rate of 831 consecutively placed Zirconia dental implants in humans: a comparison of three different rough surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2010;25:336–344.
23. Tete S, Mastrangelo F, Bianchi A, Zizzari V, Scarano A. Collagen fiber orientation around machined titanium and zirconia dental implant necks: an animal study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;24:52-58.
24. Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schupbach P, Kim DM. Pilot clinical and histologic evaluations of a two-piece zirconia implant. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2011;31:157–163.
25. Koller M, Steyer E, Theisen K, Stagnell S, Jakse N, Payer M. Two-piece zirconia versus titanium implants after 80 months: Clinical outcomes from a prospective randomized pilot trial. *Clin Oral Implants Res.* 2020;31:388-396.
26. Balmer M, Spies BC, Kohal RJ, Hammerle CH, Vach K, Jung RE. Zirconia implants restored with single crowns or fixed dental prostheses: 5-year results of a prospective cohort investigation. *Clin Oral Implants Res.* 2020;31:452-462.
27. Carolina MDAM, Mariana S B, Victor G, Nicolas N, Ana PDSF, et al. Histological Analysis of Osseointegrated Zirconia Implant in Human: Case Report. *Int J Innov Surg.* 2023; 6(1): 1029.
28. Nibali L, Pelekos G, Onabolu O, Donos N. Effect and timing of non-surgical treatment prior to periodontal regeneration: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2015;19(8):1755-61.