



Hassan Yussef Saleh

Efeito da administração local de teriparatida associada ao xenoenxerto na preservação do rebordo alveolar: estudo clínico controlado exploratório

CURITIBA
2026

Hassan Yussef Saleh

Efeito da administração local de teriparatida associada ao xenoenxerto na preservação do rebordo alveolar: estudo clínico controlado exploratório

Tese apresentada a Faculdade ILAPEO como parte dos requisitos para obtenção de título de Doutor em Odontologia

Orientador(a): Profa. Dra. Tatiana Miranda
Deliberador

Co-orientador(a): Prof. José Mauro Granjeiro

CURITIBA
2026

Hassan Yussef Saleh

Efeito da administração local de teriparatida associada ao xenoenxerto na preservação do rebordo alveolar: estudo clínico controlado exploratório

Presidente da Banca Orientador(a): Profa. Dra. Tatiana Miranda Deliberador

BANCA EXAMINADORA

Prof(a). Dr(a). José Mauro Granjeiro
Prof(a). Dr(a). Élcio Marcantonio Junior
Prof(a). Dr(a). Marco Aurelio Bianchini
Prof(a). Dr(a). Ricardo de Souza Magini

Aprovada em: 1º /09/2026

Dedicatória

À minha mãe, Dalal, pelo amor que nunca mediu esforços, pela presença constante e pelos valores que ajudaram a construir o homem que sou. Em cada conquista minha existe muito de você.

Ao meu pai, Abdallah (in memoriam), meu exemplo de vida, caráter e dignidade. O tempo pode ter levado sua presença, mas jamais os seus ensinamentos. Gostaria que estivesse aqui para compartilhar este momento; ainda assim, sei que muito desta conquista nasceu daquilo que aprendi ao seu lado. Esta vitória também é sua, pai.

À minha esposa, Tamara, minha companheira de vida, pelo amor, pela compreensão e por permanecer ao meu lado nos momentos em que esta caminhada exigiu tempo, renúncias e ausências. Obrigado por acreditar em mim e por fazer de nossa família o lugar para onde sempre quero voltar.

Aos meus filhos, Enzo e Theo, meus maiores motivos para seguir em frente. Que esta conquista lhes deixe, acima de qualquer título, o exemplo de que o conhecimento exige dedicação, que os sonhos exigem coragem e que nenhuma realização profissional será maior do que o privilégio de ser pai de vocês.

Às minhas irmãs, pelo carinho, pela união e pelo apoio ao longo de toda a minha trajetória. Saber que sempre pude contar com vocês tornou os caminhos difíceis mais leves e as conquistas ainda mais especiais.

A vocês, minha família, dedico não apenas esta tese, mas a história que existe por trás dela. Porque nenhum título é construído sozinho, e nenhuma conquista teria o mesmo significado se eu não tivesse vocês para compartilhá-la.

Agradecimentos

Expresso minha mais sincera gratidão aos meus orientadores, Prof.^a Tatiana Deliberador e Prof. José Mauro Granjeiro, pela orientação criteriosa, pelos ensinamentos compartilhados, pela confiança e pelo constante incentivo ao longo desta trajetória acadêmica. Suas contribuições foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho e para meu crescimento científico e profissional.

Agradeço ao ILAPEO, instituição que proporcionou um ambiente de excelência acadêmica, pesquisa e formação profissional, tornando possível a realização desta etapa tão importante da minha trajetória.

Estendo meus agradecimentos a todos os professores que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a construção do meu conhecimento, para o amadurecimento das ideias apresentadas neste trabalho e para a minha formação ao longo do curso.

Agradeço, de modo especial, às bibliotecária Andreia e Ana Helena, por sua disponibilidade, atenção e constante prontidão em auxiliar na busca, seleção e obtenção de artigos científicos. Seu apoio foi indispensável para o enriquecimento da revisão de literatura e para a qualidade desta pesquisa.

Manifesto também minha gratidão aos membros da banca examinadora, pela disponibilidade em avaliar este trabalho e pelas valiosas contribuições, críticas e sugestões, que certamente colaborarão para seu aprimoramento.

Sumário

1. Artigo científico 1	7
2. Artigo científico 2	41

1. Artigo científico 1

Artigo de acordo com as normas da Faculdade ILAPEO.

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO LOCAL DE TERIPARATIDA ASSOCIADA AO XENOENXERTO NA PRESERVAÇÃO DO REBORDO ALVEOLAR: ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO EXPLORATÓRIO

Hassan Yussef Saleh¹

Fabiano Afonso Rebello¹

José Mauro Granjeiro²

Adriana Terezinha Neves Novellino Alves³

Tatiana Miranda Deliberador²

¹ DDS, MSc, Estudante de doutorado, Instituto Latino-Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico (ILAPEO), Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Curitiba, Brasil

² DDS, MSc, PhD., Professor, Instituto Latino-Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico (ILAPEO), Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Curitiba, Brasil

³ DDS, MSc, PhD., Professor, Universidade Federal Fluminense, Laboratório de Pesquisa Clínica em Odontologia, Faculdade de Odontologia da UFF, Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO

Introdução: A preservação alveolar com xenoenxertos bovinos reduz a remodelação pós-exodontia, mas a proporção entre o osso formado e o biomaterial residual permanece variável. A teriparatida apresenta potencial osteoanabólico, porém, sua aplicação local associada a xenoenxertos em alvéolos humanos ainda é pouco investigada.

Objetivo: Avaliar o efeito da aplicação local de teriparatida, associada ao xenoenxerto ósseo bovino, na preservação alveolar pós-exodontia.

Métodos: Ensaio clínico controlado exploratório, parcialmente pareado, incluindo 10 pacientes e 16 alvéolos. Os alvéolos foram tratados com xenoenxerto ósseo bovino isolado (grupo controle) ou com xenoenxerto ósseo bovino associado a 20 µg de teriparatida local (grupo TPTD). Após seis meses, os implantes dentários foram instalados e foram avaliadas alterações tomográficas na altura e na espessura ósseas, a estabilidade primária dos implantes por ISQ, a histologia descritiva, a histomorfometria e os eventos adversos. As comparações foram realizadas por meio de modelos lineares marginais com erro-padrão robusto, clusterizados por paciente.

Resultados: Não foram observadas diferenças detectáveis entre os grupos quanto às alterações tomográficas ou à estabilidade primária dos implantes. A análise histológica evidenciou, em ambos os grupos, trabéculas ósseas maduras associadas a biomaterial residual e tecido conjuntivo, compatíveis com o padrão de reparo ósseo em evolução, sem infiltrado inflamatório evidente nas imagens representativas. Na análise histomorfométrica, a diferença média entre TPTD e controle foi de -7,01 pontos percentuais para o tecido ósseo (IC95%: -19,99 a 5,97; p = 0,248) e de +7,92 pontos percentuais para o tecido conjuntivo (IC95%: -6,14 a 21,98; p = 0,230). Também não foram observadas diferenças

detectáveis de biomaterial residual nem de outras estruturas. Não foram registrados eventos adversos graves relacionados às intervenções.

Conclusão: A aplicação local de uma dose única de teriparatida, associada ao xenoenxerto ósseo bovino, mostrou-se clinicamente viável e apresentou comportamento semelhante ao do protocolo convencional de preservação alveolar nos desfechos avaliados, sem benefício adicional detectável. Os resultados fornecem evidência clínica preliminar e parâmetros metodológicos que poderão orientar o planejamento de estudos confirmatórios sobre estratégias de administração local da teriparatida.

Palavras-chave: Teriparatida; Extração dentária; Preservação do rebordo alveolar; Implantes dentários; Transplante ósseo.

ABSTRACT

Introduction: Alveolar ridge preservation using bovine xenografts reduces post-extraction remodeling, yet the ratio of newly formed bone to residual biomaterial remains variable. Teriparatide exhibits osteoanabolic potential; however, its local application in combination with xenografts in human extraction sockets has been little investigated.

Objective: To evaluate the effect of local teriparatide application, combined with bovine bone xenograft, on alveolar ridge preservation following tooth extraction.

Methods: An exploratory, partially paired, controlled clinical trial involving 10 patients and 16 extraction sockets. Sockets were treated either with bovine bone xenograft alone (control group) or with bovine bone xenograft combined with 20 µg of locally applied teriparatide (TPTD group). After six months, the dental implants were placed, and assessments included tomographic changes in bone height and thickness, implant primary stability (measured via ISQ), descriptive histology, histomorphometry, and adverse events. Comparisons were performed using marginal linear models with robust standard errors, clustered by patient.

Results: No detectable differences were observed between the groups regarding tomographic changes or implant primary stability. Histological analysis revealed mature bone trabeculae associated with residual biomaterial and connective tissue in both groups—findings consistent with an ongoing bone repair process—with no evident inflammatory infiltrate in the representative images. In the histomorphometric analysis, the mean difference between the TPTD group and the control group was -7.01 percentage points for bone tissue (95% CI: -19.99 to 5.97; $p = 0.248$) and +7.92 percentage points for connective tissue (95% CI: -6.14 to 21.98; $p = 0.230$). No detectable differences regarding residual biomaterial or other structures were observed. No serious adverse events related to the interventions were recorded.

Conclusion: Local application of a single dose of teriparatide combined with bovine bone xenograft was clinically feasible and performed similarly to the conventional alveolar ridge preservation protocol for the evaluated outcomes, with no detectable additional benefit. The results provide preliminary clinical evidence and methodological parameters that may guide the design of confirmatory studies on local teriparatide administration strategies.

Keywords: Teriparatide; Tooth extraction; Alveolar ridge preservation; Dental implants; Bone transplantation.

INTRODUÇÃO

A extração dentária desencadeia um processo de remodelação do rebordo alveolar caracterizado por alterações dimensionais dos tecidos duros e moles, mais acentuadas nos primeiros meses de cicatrização. Essas alterações decorrem da perda do suporte periodontal, da reorganização vascular local e da reabsorção da tábua óssea vestibular, podendo comprometer o volume ósseo disponível para a instalação de implantes dentários e aumentar a necessidade de procedimentos reconstrutivos adicionais[1,2].

Nesse contexto, a preservação alveolar pós-exodontia tem sido empregada para reduzir a magnitude da reabsorção do rebordo e favorecer as condições anatômicas para a reabilitação implantossuportada. Revisões sistemáticas demonstram que essa abordagem reduz a perda dimensional em comparação à cicatrização espontânea[3,4]. Entretanto, a preservação alveolar não impede completamente a remodelação fisiológica, e seus resultados variam conforme o biomaterial utilizado, a técnica cirúrgica, o uso de membranas, a localização anatômica, o tempo de cicatrização e os métodos de avaliação empregados[3,5].

Entre os biomateriais disponíveis, os xenoenxertos ósseos bovinos são amplamente utilizados devido à sua biocompatibilidade, capacidade osteocondutora e estabilidade volumétrica[5,6]. Esses materiais atuam como arcabouço para a formação óssea e contribuem para a manutenção da arquitetura do rebordo. No entanto, sua lenta remodelação frequentemente resulta na permanência de partículas residuais no sítio enxertado após meses de reparo, o que influencia a proporção relativa de osso neoformado, tecido conjuntivo e biomaterial residual observada nas análises histomorfométricas[6,7].

Apesar da previsibilidade clínica dos xenoenxertos bovinos, permanece relevante investigar estratégias capazes de otimizar o reparo ósseo e favorecer a maturação tecidual. Nesse cenário, a teriparatida, correspondente ao fragmento recombinante PTH 1-34, tem despertado interesse por sua ação osteoanabólica. Seu efeito biológico envolve a ativação do

receptor PTH1 em células da linhagem osteoblástica, modulando vias relacionadas à diferenciação osteogênica, à remodelação óssea e à angiogênese[8–10].

Na cavidade oral, estudos clínicos e pré-clínicos sugerem potencial da teriparatida em diferentes contextos de regeneração óssea. Bashutski et al.[8] demonstraram efeito favorável da administração sistêmica de teriparatida em defeitos ósseos periodontais, enquanto revisões posteriores relataram resultados promissores, embora heterogêneos, em aplicações odontológicas e craniofaciais[9,10]. Entretanto, a maior parte dessa evidência deriva de modelos pré-clínicos ou de protocolos sistêmicos, permanecendo indefinidos aspectos fundamentais para sua aplicação local, como dose, veículo, cinética de liberação e tempo ideal de exposição quando associada a biomateriais[10].

No contexto da preservação alveolar, essa lacuna torna-se ainda mais relevante. Embora a aplicação local da teriparatida seja biologicamente plausível por concentrar o estímulo osteoanabólico diretamente no sítio de reparo, poucos estudos clínicos investigaram essa estratégia em alvéolos pós-exodontia, especialmente em associação a xenoenxertos ósseos bovinos. O estudo clínico mais diretamente relacionado avaliou o PTH 1-34 associado a um xenoenxerto e observou melhora da estabilidade primária dos implantes, sem demonstrar benefício consistente sobre as alterações dimensionais do rebordo; além disso, não avaliou de forma integrada os desfechos histomorfométricos e histológicos nem esclareceu aspectos relevantes da aplicação local do fármaco[11]. Dessa forma, permanece incerto se o potencial osteoanabólico da teriparatida observado em modelos experimentais e em protocolos sistêmicos pode ser reproduzido por meio de uma aplicação local única durante a preservação alveolar, resultando em benefícios clinicamente mensuráveis na manutenção dimensional do rebordo e na qualidade do tecido ósseo formado.

Dessa forma, diante da escassez de evidências clínicas sobre a aplicação local da teriparatida associada a xenoenxertos ósseos bovinos na preservação alveolar, o presente estudo

foi desenvolvido para investigar essa estratégia terapêutica por meio de uma avaliação integrada de desfechos tomográficos, histológicos, histomorfométricos, clínicos e biomecânicos.

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da aplicação local de teriparatida associada ao xenoenxerto ósseo bovino na preservação alveolar pós-exodontia, em comparação ao xenoenxerto ósseo bovino isolado, por meio da análise das alterações dimensionais do rebordo alveolar, da composição histológica e histomorfométrica do tecido reparado, da estabilidade primária dos implantes e da ocorrência de eventos adversos.

A hipótese deste estudo foi que a associação da teriparatida ao xenoenxerto ósseo bovino promoveria um reparo alveolar mais favorável do que o xenoenxerto isolado, refletido por melhor preservação dimensional do rebordo, maior densidade volumétrica óssea, menor proporção de biomaterial residual ou de tecido conjuntivo e maior estabilidade primária dos implantes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo e avaliação clínica

O estudo foi desenvolvido como uma investigação clínica controlada, exploratória, para avaliar o efeito da aplicação local de teriparatida associada a xenoenxerto ósseo bovino na preservação alveolar pós-exodontia. O protocolo foi registrado na ReBEC sob o identificador U1111-1323-6792.

O estudo foi conduzido após apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, com registro na Plataforma Brasil sob o CAAE 76638923.7.0000.9427, aprovado em 27 de maio de 2024. Todos os participantes incluídos foram informados sobre a natureza do estudo, os procedimentos envolvidos, os possíveis riscos e benefícios e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da realização dos procedimentos relacionados à pesquisa.

O planejamento original previa um desenho de boca dividida, no qual cada participante contribuiria com alvéolos contralaterais alocados a diferentes tratamentos. Entretanto, devido à dificuldade de recrutamento de participantes com dentes posteriores contralaterais com indicação simultânea de exodontia, o estudo efetivamente realizado adotou uma estrutura mista, parcialmente pareada. Assim, alguns pacientes contribuíram com mais de um alvéolo tratado, incluindo casos em que o mesmo paciente recebeu ambos os tratamentos, enquanto outros contribuíram com apenas um alvéolo.

A amostra final foi composta por 16 alvéolos provenientes de 10 pacientes. Destes, 9 alvéolos foram tratados com xenoenxerto ósseo bovino isolado, compondo o grupo controle, e 7 alvéolos foram tratados com xenoenxerto ósseo bovino associado à teriparatida, compondo o grupo TPTD. O alvéolo foi considerado a unidade observacional do estudo, enquanto o paciente foi a unidade de correlação na análise estatística.

As medidas tomográficas pré- e pós-operatórias foram consideradas pareadas dentro de cada alvéolo, por corresponderem ao mesmo sítio anatômico avaliado em dois momentos distintos. Antes dos procedimentos cirúrgicos, todos os pacientes foram submetidos a um exame tomográfico inicial. As cirurgias seguiram o protocolo clínico padronizado, incluindo exodontia minimamente traumática e preenchimento alveolar com o biomaterial designado, conforme o grupo de tratamento.

Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis pacientes entre 18 e 70 anos, sistemicamente saudáveis, com indicação de exodontia de um ou mais dentes posteriores em mandíbula ou maxila, sem possibilidade de tratamento conservador, e com condições clínicas e anatômicas favoráveis à preservação alveolar e à posterior reabilitação com implantes dentários. Sempre que possível,

foram incluídos pacientes com dentes posteriores contralaterais com indicação de exodontia, de modo compatível com o desenho de boca dividida inicialmente planejado.

Foram excluídos pacientes com infecção periapical ou periodontal aguda, doença periodontal ativa, tabagismo, gestação, histórico de radioterapia nos últimos cinco anos, uso sistêmico de teriparatida, uso de quimioterápicos, anticoagulantes, corticosteroides, drogas antirreabsortivas, moduladores de RANKL ou imunossupressores. Também foram excluídos pacientes com doenças crônicas descompensadas, incluindo hipertensão arterial, diabetes mellitus, doenças reumatológicas, renais ou hepáticas; doenças ósseas metabólicas, como osteomalácia, hipocalcemia, hipercalcemia ou osteoporose; disfunção motora que impossibilitasse ou dificultasse a higienização bucal; ou histórico de transtornos psiquiátricos que pudessem comprometer a adesão ao protocolo.

Cálculo amostral e adaptação do recrutamento

O cálculo amostral inicial foi realizado com base em dados prévios da literatura sobre as alterações dimensionais do rebordo alveolar após a exodontia. Considerou-se, no planejamento original, uma perda horizontal média de 3,79 mm no grupo controle e uma redução de aproximadamente 50% dessa perda no grupo TPTD, com valor estimado de 1,89 mm. O desvio-padrão considerado para esse desfecho foi de 1,5 mm, com poder estatístico de 90% e nível de significância de 5%.

Com base nesses parâmetros, o protocolo inicial previa o recrutamento de 20 participantes, considerando a possível perda ou a não adesão ao acompanhamento. Entretanto, em razão da dificuldade de recrutamento de pacientes que atendessem aos critérios clínicos necessários, especialmente a presença de dentes posteriores contralaterais com indicação simultânea de exodontia, a amostra final foi composta por 10 pacientes e 16 alvéolos tratados.

Em função dessa adaptação, o estudo foi analisado e interpretado como uma investigação clínica exploratória, com estrutura parcialmente pareada, e não como um ensaio confirmatório de eficácia..

Recrutamento dos participantes

Os pacientes que preenchiam os critérios de elegibilidade foram abordados pessoalmente pelo investigador responsável e receberam informações sobre a natureza do estudo, os procedimentos envolvidos, os possíveis riscos e benefícios, bem como sobre a necessidade de acompanhamento clínico e tomográfico.

A participação foi voluntária, e todos os pacientes incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da realização de qualquer procedimento relacionado à pesquisa. Os participantes foram informados de que poderiam desistir do estudo a qualquer momento, sem prejuízo ao seu tratamento odontológico assistencial.

Teriparatida

Neste estudo, utilizou-se teriparatida (TPTD; Fortéo®; Eli Lilly do Brasil Ltda., registro ANVISA nº 1.1260.0079, lote D737998C, validade em abril de 2026), comercialmente apresentada em caneta para injeção subcutânea, como solução estéril, isotônica, transparente e incolor, na concentração de 250 µg/mL. Nos alvéolos alocados ao grupo TPTD, o xenoenxerto ósseo bovino foi associado a uma dose única de 20 µg do fármaco (equivalente a 0,08 mL da solução comercial), administrada imediatamente antes do preenchimento alveolar.

Xenoenxerto ósseo bovino

Foi utilizado o xenoenxerto ósseo bovino Cerabone® Large (Botiss), composto por grânulos de osso bovino esponjoso com granulometria entre 1,0 e 2,0 mm. O biomaterial foi

empregado para o preenchimento dos alvéolos pós-exodontia em ambos os grupos. No grupo controle, o Cerabone® foi umedecido com 0,08 mL de solução fisiológica estéril (cloreto de sódio a 0,9%). No grupo TPTD, o biomaterial foi impregnado com uma dose única de 20 µg de teriparatida, equivalente a 0,08 mL da solução comercial (250 µg/mL). Em ambos os grupos, o procedimento de manipulação do biomaterial foi padronizado. A solução (soro fisiológico ou teriparatida) foi depositada em um dappen cirúrgico estéril previamente contendo o biomaterial, seguida de homogeneização cuidadosa até a completa impregnação dos grânulos. No grupo TPTD, a dose foi obtida com o acionamento completo do botão injetor da caneta aplicadora, garantindo a liberação integral de 0,08 mL da solução. Após a completa incorporação da solução, o biomaterial foi transferido para o alvéolo e utilizado no procedimento de preservação alveolar.

Procedimento clínico

Todos os participantes foram submetidos à anamnese médica e odontológica, ao exame clínico e à avaliação tomográfica pré-operatória. Os dentes incluídos apresentavam indicação de exodontia, confirmada por avaliação clínica e radiográfica/tomográfica. Previamente aos procedimentos cirúrgicos, os pacientes receberam, quando indicada, terapia periodontal básica e instruções de higiene oral.

Exames complementares foram solicitados conforme protocolo clínico, incluindo aferição da pressão arterial, hemograma completo, perfil lipídico, coagulograma completo e glicemia em jejum. Fotografias intraorais foram realizadas no período pré-operatório e durante o acompanhamento pós-operatório.

A todos os pacientes foi administrada profilaxia com 2 g de amoxicilina (500 mg/dose) 1 hora antes do procedimento. A antisepsia intraoral e extraoral foi realizada conforme

protocolo institucional. Em seguida, o campo cirúrgico foi posicionado e foi administrada anestesia local com articaína a 4% associada à epinefrina a 1:100.000.

As exodontias foram realizadas de forma minimamente traumática, sem descolamento de retalho, com o objetivo de preservar ao máximo os tecidos periodontais e a arquitetura alveolar. Incisões intrasulculares nas faces vestibular, lingual/palatina, mesial e distal foram realizadas com lâmina de bisturi 15C para rompimento das fibras periodontais. A luxação dentária foi realizada com auxílio de periótomo e fórceps, seguida da remoção do dente.

Após a exodontia, os alvéolos foram inspecionados, curetados para remoção de tecidos de granulação, quando presentes, e irrigados abundantemente com solução salina estéril. Em seguida, foram preenchidos com o biomaterial previamente preparado, conforme a alocação experimental realizada por sorteio simples, utilizando-se xenoenxerto ósseo bovino, umedecido com solução fisiológica estéril ou impregnado com teriparatida (Figura 1).

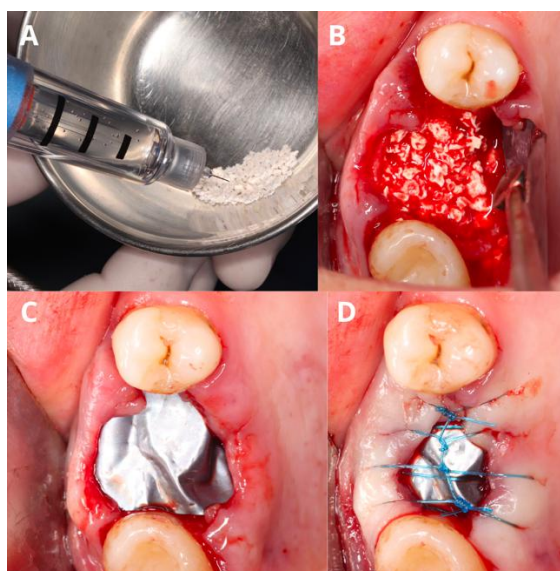


Figura 1 - Sequência clínica representativa do procedimento de preservação alveolar no grupo TPTD. (A) Preparo do xenoenxerto ósseo bovino associado à teriparatida. (B) Preenchimento do alvéolo pós-extração com o biomaterial preparado. (C) Posicionamento da membrana de titânio sobre o sítio enxertado para estabilização e proteção do enxerto. (D) Aspecto clínico após a estabilização da membrana e a sutura dos tecidos.

Após a inserção do biomaterial, todos os alvéolos foram selados com membrana de titânio Surgitime Titanium Seal®, caracterizando um procedimento de regeneração óssea

guiada. A sutura foi realizada com fio de poliamida 5-0, na técnica de colchoeiro horizontal modificado, com o objetivo de estabilizar a membrana e favorecer a hemostasia local (Figura 1).

Após o preenchimento dos alvéolos com o material de enxertia correspondente a cada grupo experimental, utilizou-se uma barreira não reabsorvível de titânio (Surgitime Titânio Seal®, Bionnovation Biomedical, Bauru, SP, Brasil) para o selamento e a proteção do sítio enxertado. Segundo as especificações do fabricante, a barreira é confeccionada em titânio comercialmente puro Grau 1, em conformidade com a norma ASTM F67, apresenta espessura aproximada de 0,04 mm, é oclusiva e impermeável, e possui superfície submetida à passivação eletroquímica. O dispositivo é maleável e recortável, permitindo sua adaptação à anatomia do sítio cirúrgico, e é fornecido estéril, tendo sido submetido à esterilização por radiação gama (25 kGy).

Durante o procedimento cirúrgico, a barreira foi recortada e adaptada individualmente para recobrir o alvéolo e proteger o material de enxertia, atuando como barreira física no período inicial de reparo. A Surgitime Titânio Seal® foi intencionalmente mantida exposta ao meio bucal, característica compatível com sua indicação de selamento alveolar. A sutura foi realizada com fio de poliamida 5-0, na técnica de colchoeiro horizontal modificado, com o objetivo de estabilizar a membrana e favorecer a hemostasia local (Figura 1).

As barreiras foram mantidas por um período de 21 a 30 dias após o procedimento cirúrgico. O momento da remoção foi determinado com base na evolução clínica individual do sítio operado, considerando as condições de cicatrização dos tecidos adjacentes e a estabilidade da barreira. A remoção foi realizada clinicamente, sem necessidade de novo procedimento cirúrgico para acesso ao dispositivo

No pós-operatório, os participantes receberam antibioticoterapia e orientações de higiene oral, conforme o protocolo clínico adotado. Todos foram medicados com amoxicilina (875 mg) + clavulanato de potássio (125 mg) de 12/12 h durante sete dias.

Adicionalmente, ao término do procedimento cirúrgico, após a adaptação da barreira de titânio sobre o alvéolo enxertado, aplicou-se topicamente o Blue®m Oral Gel (Blue®m, Delft, Holanda) sobre a região operada e a superfície exposta da barreira, como medida adjuvante aos cuidados locais pós-operatórios.

Além da aplicação realizada imediatamente após o término do procedimento cirúrgico, todos os participantes receberam duas seringas de 15 mL de blue®m Oral Gel, totalizando 30 mL por paciente, para uso domiciliar durante o período pós-operatório. Os pacientes foram orientados a aplicar o gel topicamente diretamente sobre a região operada e sobre a superfície exposta da barreira de titânio, 3 vezes ao dia, durante todo o período de permanência da barreira, que variou de 21 a 30 dias.

Consultas de acompanhamento foram realizadas na primeira semana para avaliação clínica e remoção de suturas e, posteriormente, nas semanas subsequentes, conforme necessidade clínica.

Após seis meses de cicatrização dos alvéolos enxertados, os pacientes foram submetidos a um novo exame tomográfico para avaliação pós-operatória das dimensões ósseas. Na sequência, foi realizada a reentrada cirúrgica para instalação dos implantes dentários nas áreas previamente tratadas.

A sequência de instrumentação foi conduzida de acordo com as recomendações do fabricante dos implantes utilizados, Helix GM Acqua (Neodent, Curitiba, Brasil). Durante o preparo do leito de instalação do implante, amostras ósseas foram obtidas por trefinagem na região correspondente ao alvéolo previamente enxertado.

As biópsias foram realizadas com trefina cirúrgica de 2,5 mm de diâmetro, posicionada na região correspondente ao sítio previamente enxertado e planejado para a instalação do implante. A trefina foi introduzida ao longo do eixo do sítio receptor, com profundidade de coleta variando entre 5 e 7 mm, de acordo com a disponibilidade óssea e as características anatômicas individuais de cada região. Dessa forma, foram obtidos cilindros de tecido com aproximadamente 2,5 mm de diâmetro e comprimento correspondente à profundidade alcançada durante a trefinagem.

Após a coleta, as amostras foram cuidadosamente removidas do interior da trefina, preservando-se sua integridade e orientação sempre que possível, e imediatamente acondicionadas para posterior processamento histológico. Os espécimes obtidos foram destinados às análises histológicas descritivas e histomorfométricas, com o objetivo de avaliar a composição e as características do tecido formado nas áreas previamente tratadas.

Após a instalação dos implantes, a estabilidade primária foi avaliada por meio de análise de frequência por ressonância magnética, com o aparelho Osstell® Mentor. Para essa avaliação, um transdutor SmartPeg compatível com a plataforma do implante foi acoplado ao implante, e as medições foram realizadas em diferentes direções. A média dos valores obtidos foi registrada para análise posterior.

Após o período de osseointegração dos implantes, os participantes foram reabilitados com próteses implantossuportadas, conforme planejamento protético individual.

Análise tomográfica

A avaliação das alterações dimensionais do rebordo alveolar foi realizada por meio de tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC), obtida antes do procedimento cirúrgico (T0) e após seis meses de cicatrização (T1). Para permitir uma comparação confiável entre os

dois períodos, buscou-se reproduzir, em ambas as avaliações, a mesma região anatômica de mensuração.

Inicialmente, identificou-se a região central do alvéolo no sentido médio-distal, utilizando-se das estruturas anatômicas adjacentes como referências para a padronização do corte tomográfico. A partir dessa localização, selecionou-se uma secção transversal correspondente à região central do alvéolo, na qual mediu-se a altura e a espessura do rebordo alveolar.

Para a avaliação da altura, o assoalho cortical do seio maxilar foi utilizado como referência anatômica basal estável. A altura do rebordo foi determinada por meio de uma medida linear no sentido cérvico-apical, entre a cortical do assoalho do seio maxilar e o ponto mais coronal do rebordo alveolar na região selecionada.

A espessura do rebordo foi mensurada na mesma secção tomográfica utilizada para a avaliação da altura, por meio de uma medida linear no sentido vestibulo-palatino, entre os limites externos das corticais vestibular e palatina. O ponto de mensuração foi mantido na mesma região anatômica nas avaliações iniciais e após seis meses, tomando-se como referência a posição previamente estabelecida em relação ao assoalho do seio maxilar.

A escolha do assoalho cortical do seio maxilar como referência anatômica baseou-se em sua relativa estabilidade ao longo do período de acompanhamento. Optou-se por uma referência anatômica estável, o assoalho cortical do seio maxilar, uma vez que a própria crista alveolar é uma estrutura sujeita à remodelação durante o período de cicatrização.

Dessa forma, para cada alvéolo, foram obtidas medidas de altura e de espessura do rebordo alveolar em cada período de avaliação (Figura 2). A utilização da mesma região médio-distal, do mesmo corte transversal e de referências anatômicas reprodutíveis teve como objetivo reduzir possíveis variações decorrentes do posicionamento da imagem e permitir uma comparação longitudinal mais consistente das dimensões ósseas.

As alterações dimensionais foram calculadas como a diferença entre os valores obtidos após seis meses e os valores iniciais ($\Delta = T1 - T0$), tanto para a altura quanto para a espessura. Valores negativos indicaram redução dimensional do rebordo, enquanto valores positivos indicaram aumento da dimensão avaliada.

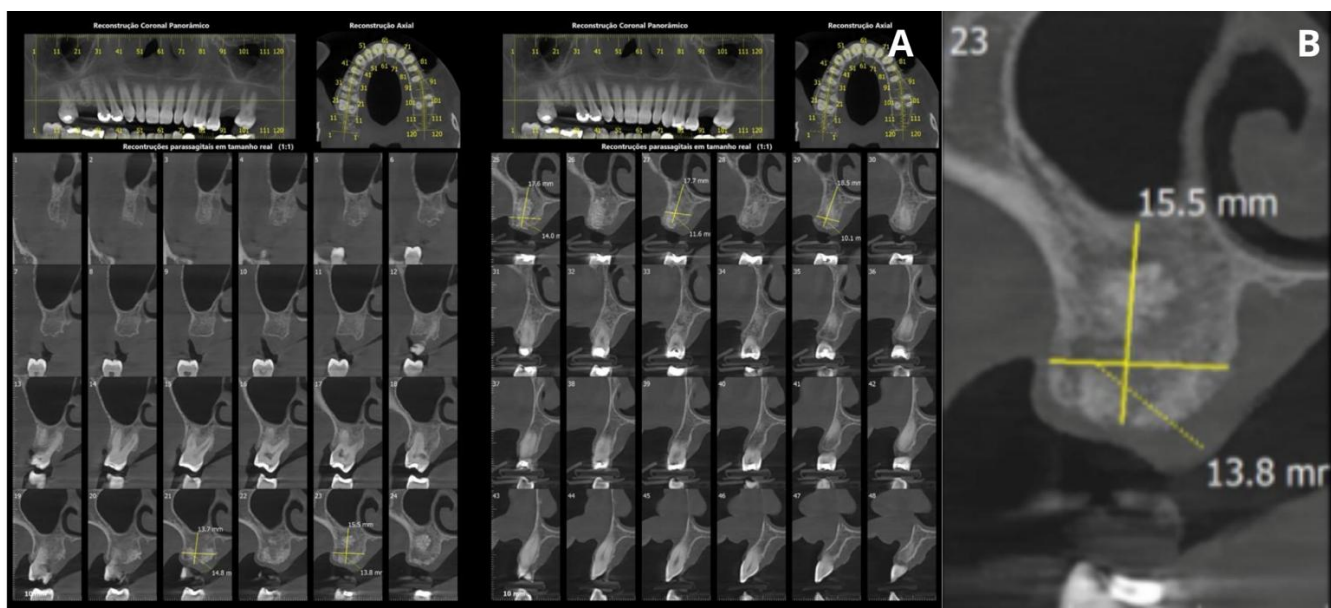


Figura 2 - Método de análise tomográfica utilizado para as mensurações do rebordo alveolar. (A) Reconstrução multiplanar da tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC), indicando a localização do corte parasagital selecionado para análise. (B) Corte parasagital representativo utilizado para as mensurações lineares. A altura óssea do rebordo alveolar foi determinada pela distância entre a porção mais coronal do rebordo e a referência anatômica correspondente, enquanto a espessura vestibulo-palatina foi mensurada perpendicularmente ao eixo do rebordo alveolar, no mesmo corte.

Processamento histológico

As amostras ósseas obtidas por trefinagem foram fixadas em formaldeído tamponado a 4% por pelo menos 24 horas. Após a fixação, foram desmineralizadas em solução descalcificadora (Allkimia®) por 7 dias. Em seguida, lavadas abundantemente por 30 min em água corrente (para remoção do ácido). As amostras seguiram para processamento histológico, iniciando com a desidratação, em concentrações crescentes de etanol, (60°,80°,90°,100°), diafanizadas em xilol e incluídas e emblocadas em parafina.

Cortes histológicos longitudinais com 5 µm de espessura foram obtidos em micrótomo e montados em lâminas de vidro para microscopia. As lâminas foram coradas com Hematoxilina-Eosina para análise histológica e histomorfométrica.

Análise histológica descritiva

Os cortes histológicos foram examinados ao microscópio de luz de campo claro. A análise descritiva teve como objetivo caracterizar qualitativamente os tecidos presentes nas amostras, incluindo tecido ósseo neoformado, tecido conjuntivo, biomaterial residual, células relacionadas ao tecido ósseo, infiltrado inflamatório, células gigantes multinucleadas, áreas de necrose e artefatos de processamento.

As imagens representativas das lâminas foram capturadas digitalmente para documentação morfológica e para apoio à análise histomorfométrica.

Análise histomorfométrica

A análise histomorfométrica foi realizada em lâminas coradas por Hematoxilina-Eosina, posteriormente digitalizadas em alta resolução com o scanner de lâminas Aperio ScanScope CS (Aperio Technologies Inc., Vista, CA, EUA), gerando arquivos no formato “.svs”. As imagens digitais foram visualizadas no software QuPath versão 0.7.0, no qual foram definidas as regiões de interesse para análise.

Para cada amostra, foi selecionada uma região de interesse representativa da área enxertada. Sobre essa região, foi sobreposta uma grade com área de $200 \times 200 \mu\text{m}$, e cada interseção da grade foi avaliada por um especialista treinado e cego quanto à alocação dos grupos. Em cada ponto de interseção, a estrutura observada foi classificada como osso, tecido conjuntivo, biomaterial residual ou outra estrutura/artefato (Figura 3). O biomaterial avaliado

correspondia ao xenoenxerto ósseo bovino, presente em todos os casos, associado ou não à teriparatida conforme o grupo experimental.

Para cada amostra, a densidade volumétrica de cada estrutura foi calculada como a razão entre o número de pontos classificados naquela categoria e o número total de pontos válidos avaliados, multiplicada por 100. Assim, foram obtidos os percentuais de osso, tecido conjuntivo, biomaterial residual e de outra estrutura/artefato para cada alvéolo. Amostras sem região de interesse adequada ou sem pontos válidos para classificação foram excluídas da análise histomorfométrica.

Os resultados foram registrados em planilha eletrônica para posterior análise estatística, considerando a amostra histológica correspondente ao alvéolo como unidade observacional.

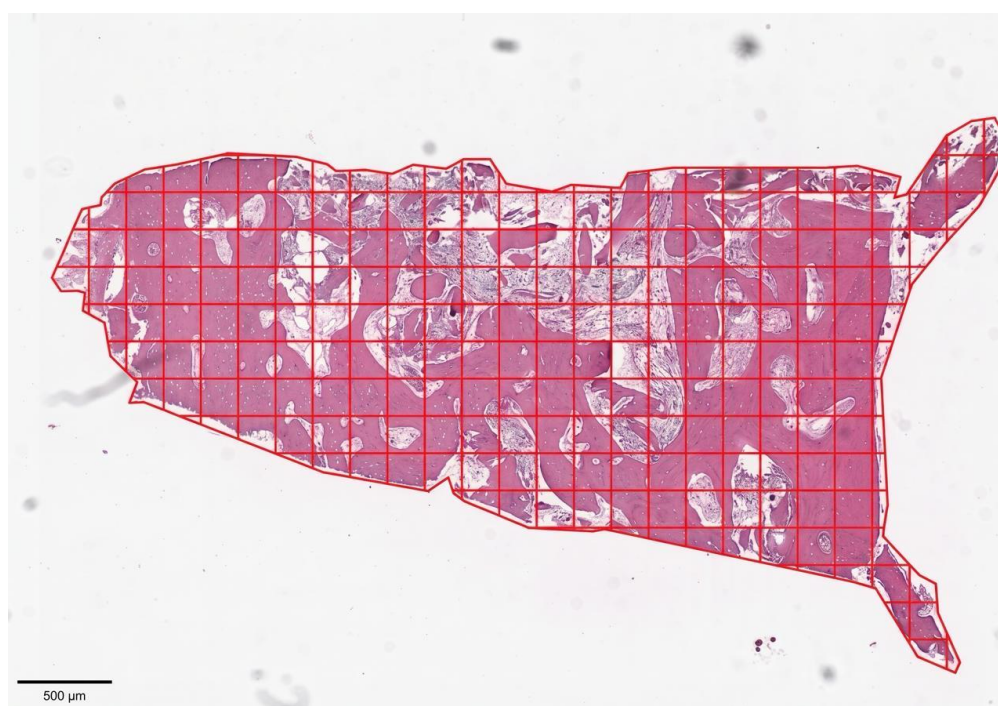


Figura 3. Representação Gráfica do Método de Análise Histomorfométrica. Microfotografia de uma secção histológica de alvéolo enxertado, corada por Hematoxilina-Eosina (H&E), com o contorno da Região de Interesse (ROI) delimitado em vermelho (formato singular da amostra). Quanto ao ROI, foi sobreposta uma grade de contagem de pontos (visualizada no QuPath), com interseções de $200 \times 200 \mu\text{m}$. Os círculos coloridos representam os pontos de interseção da grade classificados pelo especialista: osso (pontos vermelhos); tecido conjuntivo (pontos verdes); biomaterial residual (xenoenxerto ósseo bovino, pontos azuis); e outras estruturas/artefatos (pontos amarelos). A densidade volumétrica (%) de cada componente foi calculada como a proporção de pontos classificados em relação ao total de pontos válidos na ROI.

Análise estatística

A análise estatística foi conduzida considerando a estrutura parcialmente pareada do estudo. Em razão da adaptação do recrutamento, alguns pacientes contribuíram com mais de um alvéolo tratado, incluindo alvéolos alocados em diferentes grupos, enquanto outros contribuíram com apenas um alvéolo. Assim, o alvéolo foi considerado a unidade observacional e o paciente, a unidade de correlação.

Para os desfechos tomográficos, as medidas pré- e pós-operatórias foram consideradas pareadas para cada alvéolo. A alteração dimensional foi calculada como $\Delta = \text{valor pós-operatório} - \text{valor pré-operatório}$ para a altura e a espessura óssea. A comparação entre os grupos foi realizada sobre os deltas, utilizando um modelo linear marginal, com o grupo como variável independente e erro-padrão robusto clusterizado por paciente, a fim de considerar a possível correlação entre alvéolos pertencentes ao mesmo indivíduo.

Para a análise histomorfométrica, a unidade estatística foi a amostra/lâmina correspondente ao alvéolo biopsiado. A densidade volumétrica de cada estrutura foi calculada como a razão entre o número de pontos classificados como osso, tecido conjuntivo, biomaterial ou outra estrutura/artefato e o número total de pontos válidos avaliados, multiplicada por 100. As comparações entre os grupos também foram realizadas por meio de modelos lineares marginais com erro-padrão robusto, clusterizado por paciente.

As variáveis contínuas foram descritas por média e desvio padrão, bem como por mediana e intervalo interquartil. As estimativas de efeito foram apresentadas como diferenças médias entre os grupos, com respectivos intervalos de confiança de 95%. Considerando o tamanho amostral reduzido e a estrutura parcialmente pareada, os valores de p foram interpretados de forma exploratória. O nível de significância adotado foi de 5%. As análises foram realizadas no software R.

RESULTADOS

Caracterização da amostra

Foram triados 400 pacientes, dos quais 92 foram selecionados para análise detalhada e 11 preencheram os critérios de elegibilidade. Ao final do recrutamento e do acompanhamento, foram incluídos e analisados 10 pacientes, totalizando 16 alvéolos tratados.

Dos 16 alvéolos, 9 foram alocados ao grupo controle, tratado com xenoenxerto ósseo bovino isolado, e 7 ao grupo TPTD, tratado com xenoenxerto ósseo bovino associado à teriparatida (Tabela 1). A estrutura de pareamento observada mostrou que 7 pacientes contribuíram com apenas um alvéolo tratado, enquanto 3 contribuíram com mais de um. Esses 3 pacientes apresentaram alvéolos atribuídos a ambos os tratamentos, o que permitiu comparações intraindividuais parciais. Entre os pacientes com apenas um alvéolo tratado, 4 contribuíram exclusivamente para o grupo controle e 3 exclusivamente para o grupo TPTD.

Quanto à distribuição dos alvéolos por paciente, observou-se variação no número de sítios tratados entre os indivíduos. Sete pacientes contribuíram com um único alvéolo, um com dois, um com três e um com quatro. Essa distribuição reforça a natureza parcialmente pareada da amostra e a necessidade de considerar a correlação entre os alvéolos de um mesmo paciente na análise estatística.

Quanto à distribuição anatômica, dos 16 alvéolos avaliados, 14 estavam localizados na maxila e 2 na mandíbula. No grupo controle, 8 dos 9 alvéolos estavam localizados na maxila e 1 na mandíbula. No grupo TPTD, 6 dos 7 alvéolos estavam localizados na maxila e 1 na mandíbula. As regiões dentárias avaliadas incluíram os códigos FDI 15, 16, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 35 e 47.

A amostra foi composta por 10 pacientes, sendo 9 do gênero feminino e 1 do gênero masculino. A idade média dos participantes foi de $43,5 \pm 11,7$ anos, com mediana de 44 anos e intervalo interquartilico de 39,5 a 49,0 anos, variando de 24 a 65 anos. Em relação à distribuição

por grupo, os alvéolos do grupo controle pertenciam a pacientes com idade média de $41,4 \pm 13,0$ anos, enquanto os do grupo TPTD pertenciam a pacientes com idade média de $45,0 \pm 11,3$ anos.

Tabela 1. Características da amostra, distribuição dos alvéolos e estabilidade primária dos implantes por grupo experimental.

Característica	Total	Controle	TPTD
Pacientes, n	10	7 com ≥ 1 alvéolo controle	6 com ≥ 1 alvéolo TPTD
Alvéolos, n	16	9	7
Idade dos pacientes, média $\pm$ DP	$43,5 \pm 11,7$	—	—
Idade por alvéolo, média $\pm$ DP	$43,0 \pm 12,0$	$41,4 \pm 13,0$	$45,0 \pm 11,3$
Gênero dos pacientes, n	9 M / 1 H	—	—
Alvéolos em pacientes M, n	12	7	5
Alvéolos em pacientes H, n	4	2	2
Maxila, n	14	8	6
Mandíbula, n	2	1	1

Análise tomográfica

As medidas tomográficas de altura e espessura óssea foram avaliadas no período pré-operatório e após seis meses de cicatrização dos alvéolos tratados. A análise incluiu 16 alvéolos de 10 pacientes, sendo 9 no grupo controle e 7 no grupo TPTD. Considerando a estrutura parcialmente pareada da amostra, o alvéolo foi considerado a unidade observacional e o paciente, a unidade de correlação.

No grupo controle, a altura óssea média foi de $12,22 \pm 6,34$ mm no período pré-operatório e de $12,06 \pm 7,19$ mm no pós-operatório (Tabela 2). No grupo TPTD, a altura média foi de $12,57 \pm 7,03$ mm no pré-operatório e de $12,44 \pm 6,43$ mm no pós-operatório. A variação média da altura óssea, calculada como $\Delta = \text{pós-operatório} - \text{pré-operatório}$, foi de $-0,17 \pm 2,16$ mm no grupo controle e de $-0,13 \pm 2,72$ mm no grupo TPTD.

Para a espessura óssea, o grupo controle apresentou média pré-operatória de $10,73 \pm 3,98$ mm e média pós-operatória de $10,59 \pm 3,82$ mm. No grupo TPTD, a espessura média foi de $10,53 \pm 2,47$ mm no pré-operatório e de $10,79 \pm 3,28$ mm no pós-operatório. A variação média da espessura foi de $-0,13 \pm 0,76$ mm no grupo controle e de $+0,26 \pm 1,63$ mm no grupo TPTD.

Tabela 2. Medidas tomográficas pré- e pós-operatórias de altura e espessura óssea e respectivos deltas ($\Delta = \text{pós} - \text{pré}$) por grupo experimental.

Desfecho	Grupo	n alvéolos	Pré média $\pm$ DP	Pré mediana [IQR]	Pós média $\pm$ DP	Pós mediana [IQR]	Δ média $\pm$ DP	Δ mediana [IQR]
Altura óssea	Controle	9	$12,22 \pm 6,34$	8,82 [7,90; 17,04]	$12,06 \pm 7,19$	9,58 [7,18; 16,49]	$-0,17 \pm 2,16$	-0,05 [-0,55; 1,10]
Altura óssea	TPTD	7	$12,57 \pm 7,03$	11,86 [8,11; 15,50]	$12,44 \pm 6,43$	11,75 [9,77; 14,15]	$-0,13 \pm 2,72$	-0,26 [-0,73; 1,22]
Espessura óssea	Controle	9	$10,73 \pm 3,98$	9,86 [7,89; 11,30]	$10,59 \pm 3,82$	9,22 [7,90; 10,89]	$-0,13 \pm 0,76$	-0,36 [-0,64; 0,01]
Espessura óssea	TPTD	7	$10,53 \pm 2,47$	9,82 [8,99; 11,89]	$10,79 \pm 3,28$	10,91 [8,12; 12,67]	$+0,26 \pm 1,63$	0,06 [-0,42; 1,29]

A comparação entre os grupos foi realizada sobre os deltas, utilizando um modelo linear marginal com erro-padrão robusto, clusterizado por paciente (Tabela 3). Para a altura óssea, a diferença média dos deltas entre TPTD e controle foi de $+0,04$ mm, com intervalo de confiança de 95% de $-2,87$ a $2,95$ mm, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,978$). Para a espessura óssea, a diferença média dos deltas entre TPTD e controle foi de $+0,39$ mm, com intervalo de confiança de 95% de $-1,27$ a $2,06$ mm, também sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,601$).

Embora o grupo TPTD tenha apresentado variação média numericamente superior para a espessura óssea em comparação com o grupo controle, os intervalos de confiança foram amplos e incluíram o valor nulo. Dessa forma, os achados tomográficos devem ser interpretados

de maneira exploratória, indicando ausência de diferença estatisticamente detectável entre os grupos nesta amostra, e não como evidência definitiva de equivalência entre os tratamentos.

Tabela 3. Comparação entre os grupos das alterações tomográficas de altura e espessura óssea, estimadas por um modelo linear marginal com erro-padrão robusto, clusterizado por paciente.

Desfecho	Δ Controle média $\pm$ DP	Δ TPTD média $\pm$ DP	Diferença média TPTD – Controle	IC95%	p
Altura óssea	-0,17 $\pm$ 2,16 mm	-0,13 $\pm$ 2,72 mm	+0,04 mm	-2,87 a 2,95	0,978
Espessura óssea	-0,13 $\pm$ 0,76 mm	+0,26 $\pm$ 1,63 mm	+0,39 mm	-1,27 a 2,06	0,601

Nota: Δ = valor pós-operatório – valor pré-operatório. As diferenças médias representam a comparação entre os deltas do grupo TPTD e do grupo controle. As estimativas foram obtidas por modelo linear marginal com erro-padrão robusto clusterizado por paciente. IC95% = intervalo de confiança de 95%. Os valores de p foram interpretados de forma exploratória.

Análise histológica

A análise histológica descritiva das amostras trefinadas evidenciou, em ambos os grupos, a presença, de modo geral, de tecido ósseo trabecular maduro, tecido conjuntivo e biomaterial residual nas áreas previamente enxertadas. Nas imagens representativas avaliadas, observou-se tecido conjuntivo permeando espaços claros, angulados e de tamanhos variados, compatíveis com áreas correspondentes ao biomaterial residual. Em algumas regiões, o biomaterial encontrava-se em contiguidade com trabéculas ósseas maduras, nas quais foram identificados osteócitos na matriz mineralizada.

Nas imagens representativas, o tecido reparado apresentou tecido conjuntivo associado a biomaterial residual e trabéculas ósseas maduras, organizadas em diferentes padrões. A Figura 2 apresenta imagens representativas dos grupos TPTD e controle, selecionadas para ilustrar os principais achados morfológicos observados nas amostras avaliadas. A comparação descritiva entre os grupos não revelou diferenças qualitativas marcantes nas imagens analisadas; por isso, a interpretação comparativa entre os tratamentos baseou-se principalmente na análise histomorfométrica quantitativa. A Figura 4A evidencia tecido conjuntivo entremeado por

espaços claros e angulados, compatíveis com biomaterial residual, em contiguidade a trabéculas ósseas maduras contendo osteócitos. Nessa imagem, não foram observadas evidências morfológicas de atividade osteoblástica ou osteoclástica, nem infiltrado inflamatório. A Figura 4B apresenta padrão histológico semelhante, com tecido conjuntivo associado a áreas compatíveis com biomaterial residual e trabéculas ósseas maduras. Também não foram identificados sinais evidentes de atividade osteoblástica, osteoclástica ou de infiltrado inflamatório. Na Figura 4C, o tecido conjuntivo aparece entremeado por osso trabecular maduro, com discreta atividade osteoblástica e osteoclástica. Não foi observado infiltrado inflamatório evidente nessa imagem.

De forma geral, as imagens representativas evidenciaram tecido ósseo trabecular maduro, tecido conjuntivo e, quando presente, biomaterial residual em íntima relação com o tecido ósseo. Em todas as imagens representativas foi descrita a ausência de infiltrado inflamatório. A comparação descritiva entre os grupos não revelou diferenças qualitativas marcantes nas imagens avaliadas.

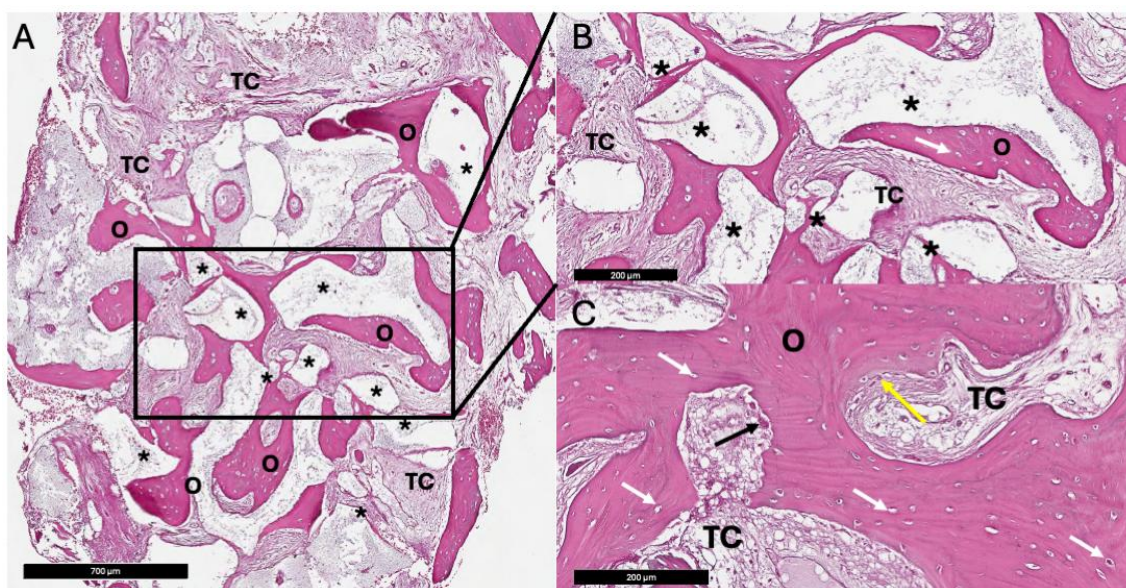


Figura 4. Imagens histológicas representativas das amostras trefinadas coradas por Hematoxilina-Eosina. (A) Grupo TPTD: tecido conjuntivo (TC) entremeado por espaços claros, angulados e de tamanhos variados, compatíveis com biomaterial residual (*), em contiguidade com trabéculas ósseas maduras (O). Observam-se osteócitos no interior da matriz óssea, sem evidência morfológica de atividade osteoblástica ou

osteoclástica, nem de infiltrado inflamatório. (B) Grupo TPTD: maior aumento da região delimitada em A, evidenciando a relação entre tecido conjuntivo, biomaterial residual (*) e trabéculas ósseas maduras, com osteócito indicado pela seta branca. (C) Grupo controle: tecido conjuntivo (TC) entremeado por osso trabecular maduro (O), com discreta atividade osteoblástica, indicada pela seta amarela, e atividade osteoclástica, indicada pela seta preta. Os osteócitos são indicados por setas brancas. Não foi observado infiltrado inflamatório evidente nas imagens representativas. TC = tecido conjuntivo; O = osso; * = biomaterial residual. Barra de escala indicada nas imagens.

Análise histomorfométrica

A análise histomorfométrica foi realizada em 15 das 16 amostras obtidas por trefinagem. Uma amostra foi excluída por ausência de região de interesse adequada e de pontos válidos para classificação histomorfométrica. Assim, foram analisadas oito amostras do grupo controle e sete do grupo TPTD.

A distribuição da densidade volumétrica das quatro categorias avaliadas (osso, tecido conjuntivo, biomaterial e outra estrutura/artefato) é apresentada na Figura 5. Observou-se predominância de tecido ósseo e de biomaterial residual em ambos os grupos, enquanto o tecido conjuntivo representou proporção intermediária nas amostras, e a categoria outra estrutura/artefato apresentou os menores percentuais.

Visualmente, o grupo controle apresentou maior densidade volumétrica óssea e menor densidade de tecido conjuntivo em comparação ao grupo TPTD, enquanto a densidade de biomaterial residual apresentou distribuição semelhante entre os grupos. A categoria “outra estrutura/artefato” apresentou baixa frequência em ambos os grupos, embora com variabilidade entre as amostras (Figura 5).

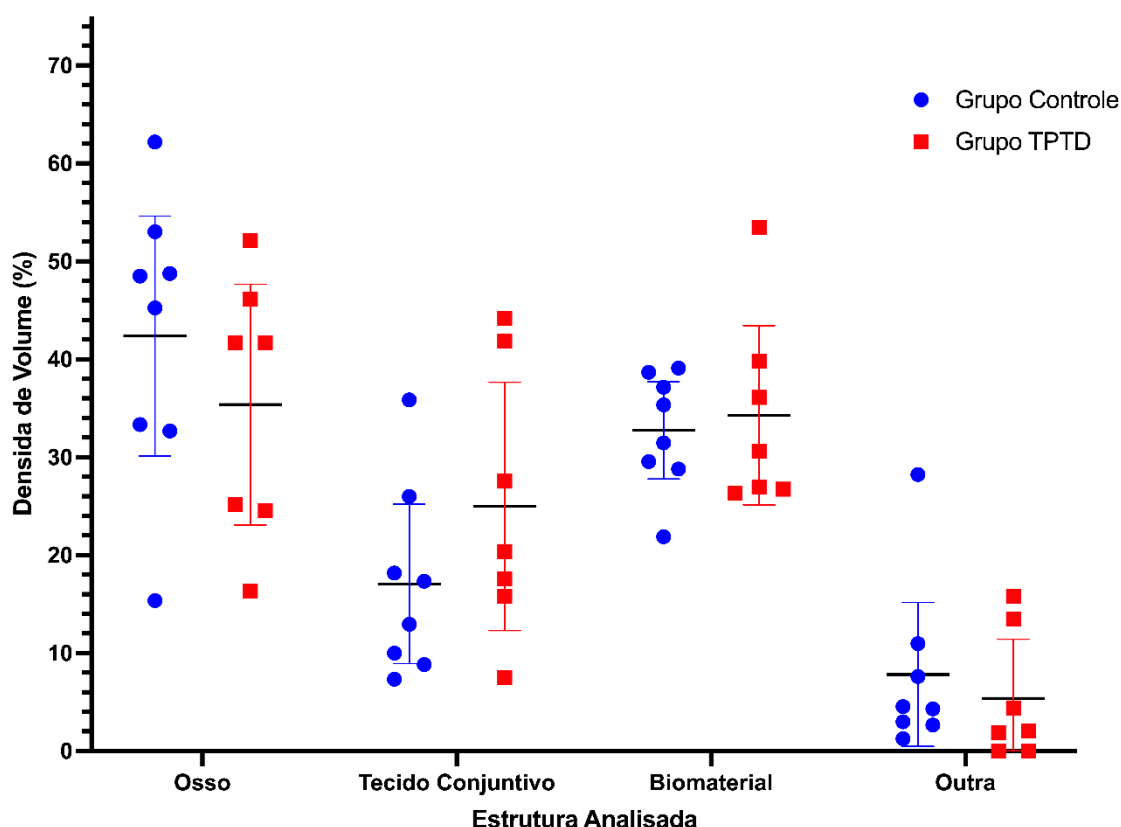


Figura 5. Densidade de volume (%) das estruturas avaliadas na análise histomorfométrica das amostras trefinadas. Os dados representam os percentuais de osso, tecido conjuntivo, biomaterial residual e outra estrutura/artefato nos grupos controle e TPTD. Cada ponto corresponde a uma amostra/alvéolo individual. As barras indicam a média e o intervalo de confiança de 95%. Foram analisadas 15 amostras válidas, sendo 8 no grupo controle e 7 no grupo TPTD. Uma amostra foi excluída por ausência de região de interesse adequada e de pontos válidos para classificação histomorfométrica.

A comparação entre os grupos foi realizada por meio de um modelo linear marginal com erro-padrão robusto, clusterizado por paciente (Tabela 4). Para a densidade de volume ósseo, a diferença média entre os grupos foi de -7,01 pontos percentuais (IC95%: -19,99 a 5,97; $p = 0,248$). Para tecido conjuntivo, a diferença média foi de +7,92 pontos percentuais (IC95%: -6,14 a 21,98; $p = 0,230$). As diferenças observadas para biomaterial residual (+1,54 ponto percentual; IC95%: -5,97 a 9,05; $p = 0,649$) e para outra estrutura/artefato (-2,45 pontos percentuais; IC95%: -13,83 a 8,92; $p = 0,632$) também não atingiram significância estatística.

De forma geral, embora tenham sido observadas diferenças numéricas entre os grupos na densidade volumétrica óssea e no tecido conjuntivo, os intervalos de confiança incluíram o valor nulo em todas as comparações. Considerando o caráter exploratório do estudo, o reduzido tamanho amostral e a estrutura parcialmente pareada da amostra, esses achados devem ser

interpretados como ausência de diferença estatisticamente detectável entre os grupos, o que não permite inferências conclusivas sobre a superioridade de um tratamento em relação ao outro.

Tabela 4. Comparação entre os grupos para a densidade volumétrica das categorias histomorfométricas, estimada por um modelo linear marginal com erro-padrão robusto, clusterizado por paciente.

Categoria	Diferença média TPTD – Controle	IC95%	p
Osso	-7,01 pp	-19,99 a 5,97	0,248
Tecido conjuntivo	+7,92 pp	-6,14 a 21,98	0,230
Biomaterial	+1,54 pp	-5,97 a 9,05	0,649
Outra estrutura/artefato	-2,45 pp	-13,83 a 8,92	0,632

Nota: A densidade de volume foi calculada como o número de pontos classificados em cada categoria, dividido pelo número total de pontos válidos da amostra, e multiplicado por 100. As diferenças médias representam a comparação entre o grupo TPTD e o grupo controle, expressas em pontos percentuais. As estimativas foram obtidas por modelo linear marginal com erro-padrão robusto clusterizado por paciente. IC95% = intervalo de confiança de 95%. Os valores de p foram interpretados de forma exploratória.

A densidade de volume foi calculada como o número de pontos classificados em cada categoria, dividido pelo número total de pontos válidos da amostra, e multiplicado por 100. As diferenças médias representam a comparação entre o grupo TPTD e o grupo controle, expressas em pontos percentuais. As estimativas foram obtidas por modelo linear marginal com erro-padrão robusto clusterizado por paciente. IC95% = intervalo de confiança de 95%. Os valores de p foram interpretados de forma exploratória

Estabilidade primária dos implantes

A estabilidade primária dos implantes foi avaliada por meio de análise de frequência de ressonância e expressa em ISQ. Foram obtidos valores de ISQ para os 16 implantes instalados. A média geral foi de $68,3 \pm 6,1$, com mediana de 68,5 [63,8; 73,5], variando de 59 a 78.

No grupo controle, o ISQ médio foi de $67,8 \pm 6,7$, com mediana de 68,0 [63,0; 73,0]. No grupo TPTD, o ISQ médio foi de $68,9 \pm 5,7$, com mediana de 69,0 [64,0; 73,5]. Esses valores

indicam uma distribuição semelhante da estabilidade primária entre os grupos, sem evidência descritiva de diferença relevante.

Eventos adversos e intercorrências

O período pós-operatório transcorreu sem intercorrências cirúrgicas imediatas nem complicações relacionadas aos procedimentos realizados. Não foram observados casos de infecção, deiscência da ferida cirúrgica, perda do biomaterial, perda da membrana de titânio, necessidade de reintervenção cirúrgica ou perdas de seguimento durante o período de acompanhamento.

Após aproximadamente 21 dias da cirurgia, foi relatado desconforto discreto associado à presença da membrana de titânio, considerado compatível com o processo de cicatrização e com a experiência clínica rotineira no uso desse dispositivo. Um único participante apresentou desconforto mais pronunciado na região correspondente aos elementos 26 e 27. De acordo com o registro clínico, esse quadro foi atribuído à higiene bucal deficiente, sem evidências de infecção ou de complicações relacionadas ao biomaterial, à teriparatida ou ao procedimento cirúrgico.

De modo geral, os procedimentos foram bem tolerados e não houve eventos adversos graves relacionados às intervenções realizadas.

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou, em caráter exploratório, o efeito da aplicação local de teriparatida associada ao xenoenxerto ósseo bovino Cerabone na preservação alveolar após exodontias, integrando desfechos tomográficos, histológicos, histomorfométricos, clínicos e biomecânicos. De modo geral, a associação da teriparatida ao xenoenxerto não resultou benefícios adicionais detectáveis em relação ao uso isolado do xenoenxerto nos parâmetros avaliados. Apesar desse resultado, o estudo apresenta caráter pioneiro ao investigar

cl clinicamente a aplicação local de uma dose única de teriparatida, associada ao Cerabone, na preservação de alvéolos humanos, incluindo a avaliação histológica e histomorfométrica do tecido reparado. A literatura diretamente comparável permanece escassa, o que torna esses achados relevantes para a definição de protocolos e para o planejamento de estudos confirmatórios.

A remodelação do rebordo alveolar após a exodontia é caracterizada por alterações dimensionais precoces, particularmente no componente horizontal e na parede vestibular[1,2]. A preservação alveolar com biomateriais reduz essas alterações em comparação à cicatrização espontânea, embora não elimine completamente a remodelação fisiológica[3,4]. No presente estudo, entretanto, foram comparados dois protocolos ativos de preservação alveolar: Cerabone isolado e Cerabone associado à teriparatida. Portanto, a ausência de diferenças tomográficas deve ser interpretada à luz do desempenho do próprio biomaterial utilizado como controle.

O Cerabone é um xenoenxerto de origem bovina, composto predominantemente por hidroxiapatita, com estrutura porosa e propriedades osteocondutoras que favorecem a migração celular e a formação óssea na superfície de suas partículas. Sua lenta remodelação e estabilidade estrutural permitem que as partículas remanescentes atuem como arcabouço durante o processo de reparo, contribuindo para a manutenção do volume da área enxertada. Essas características, associadas à sua biocompatibilidade, sustentam sua utilização como substituto ósseo em procedimentos regenerativos[5,6]. Assim, a ausência de diferença detectável nos desfechos tomográficos pode refletir, ao menos em parte, o desempenho basal do xenoenxerto bovino e a variabilidade esperada em estudos clínicos de preservação alveolar, sobretudo em uma amostra exploratória. Dessa forma, o bom desempenho biológico do Cerabone pode ter reduzido a margem disponível para identificar um benefício incremental decorrente da teriparatida nesta amostra.

Esse comportamento encontra respaldo em evidências clínicas recentes. Pereira et al. avaliaram Cerabone e Bio-Oss em um ensaio clínico randomizado de levantamento do seio maxilar e observaram, após seis meses, a formação de osso maduro associada às partículas residuais de ambos os biomateriais. O Cerabone apresentou $25,94 \pm 10,55\%$ de osso neoformado, em comparação com $17,29 \pm 4,61\%$ com Bio-Oss ($p=0,02$), além de uma fração maior de volume ósseo na análise por micro-CT. Os autores demonstraram, portanto, a capacidade do Cerabone de atuar como arcabouço osteocondutor e de sustentar a formação de novo tecido ósseo em humanos. Embora o levantamento do seio maxilar represente uma situação clínica distinta da preservação alveolar, esses resultados reforçam o desempenho regenerativo do biomaterial utilizado neste estudo[13].

Os achados histológicos e histomorfométricos são coerentes com esse comportamento. Em ambos os grupos, foram identificados tecido ósseo trabecular maduro, tecido conjuntivo e biomaterial residual, com partículas próximas ao tecido ósseo e ausência de infiltrado inflamatório evidente nas imagens representativas. A coexistência de osso neoformado e partículas residuais é esperada em xenoenxertos bovinos de remodelação lenta e não deve ser interpretada isoladamente como resultado desfavorável, uma vez que as partículas podem contribuir para a estabilidade estrutural do sítio durante a maturação óssea[5-7]. No presente estudo, a presença de biomaterial residual em ambos os grupos, associada a trabéculas ósseas maduras e tecido conjuntivo, mostrou-se, portanto, compatível com o padrão de reparo favorável previamente descrito para alvéolos preservados com xenoenxertos bovinos[14–16]. A ausência de resposta inflamatória evidente também é compatível com a boa biocompatibilidade tecidual descrita para esse tipo de biomaterial, embora a análise histológica descritiva não permita conclusões específicas sobre resposta inflamatória ou segurança biológica..

Na histomorfometria, a densidade volumétrica óssea média foi de 42,38% no grupo controle e 35,37% no grupo TPTD, enquanto o biomaterial residual correspondeu a 32,74% e 34,28%, respectivamente. Apesar da conhecida ação osteoanabólica da teriparatida, não se observou aumento da densidade óssea no grupo que recebeu o fármaco. A diferença numérica observada não deve ser interpretada como um efeito desfavorável da teriparatida, uma vez que os intervalos de confiança foram amplos e incluíram o valor nulo. Os resultados indicam apenas que o efeito osteoanabólico adicional esperado não pôde ser demonstrado nas condições experimentais avaliadas.

A histomorfometria confirmou uma composição tecidual semelhante entre os grupos. A densidade volumétrica óssea média observada foi de 42,38% no grupo controle e de 35,37% no grupo TPTD, enquanto a do biomaterial residual foi de 32,74% e 34,28%, respectivamente. Apesar da conhecida ação osteoanabólica da teriparatida[17] não foi identificado aumento da densidade óssea no grupo que recebeu o fármaco. A diferença numérica observada não deve ser interpretada como um efeito desfavorável da teriparatida, uma vez que os intervalos de confiança foram amplos e incluíram o valor nulo. Os resultados indicam apenas que o efeito osteoanabólico adicional esperado não pôde ser demonstrado nas condições experimentais avaliadas.

Possíveis explicações incluem características específicas da administração local, como a dose, a disponibilidade e a permanência do fármaco no sítio enxertado, bem como o momento de 6 meses selecionado para a avaliação histológica. O efeito anabólico da teriparatida é classicamente associado à exposição intermitente e repetida ao PTH 1-34 [8,9,18,19]. Neste estudo, entretanto, foi realizada uma única aplicação local de 20 µg no momento do preenchimento alveolar. Embora essa abordagem seja clinicamente simples e limite a exposição sistêmica, desconhece-se a cinética de retenção e de liberação da teriparatida quando incorporada a um xenoenxerto particulado. Assim, é possível que a exposição local não tenha

permanecido biologicamente ativa durante as fases críticas de recrutamento celular, de diferenciação osteoblástica e de mineralização. Estudos futuros com sistemas de liberação controlada ou regimes de aplicação distintos poderão esclarecer se uma exposição mais prolongada produz uma resposta diferente.

A literatura clínica diretamente comparável ainda é limitada. Mohammed e Al-Jumaily[11] avaliaram PTH 1-34 associado a xenoenxerto em alvéolos pós-exodontia e observaram maior estabilidade primária dos implantes, mas sem benefício consistente nas alterações dimensionais do rebordo. No presente estudo, não foram detectadas diferenças tomográficas; porém, os valores de ISQ foram semelhantes entre os grupos. Diferenças entre os estudos quanto ao protocolo de administração, ao biomaterial, às características anatômicas, ao tempo de avaliação e ao tamanho amostral podem explicar os resultados distintos. Nesse contexto, o presente trabalho amplia a evidência disponível ao incluir a avaliação histológica e histomorfométrica do tecido formado após a aplicação local de teriparatida associada ao Cerabone.

Do ponto de vista clínico, não foram registrados eventos adversos graves relacionados às intervenções, à infecção, à perda do biomaterial ou ao comprometimento da instalação posterior dos implantes. Os valores semelhantes de estabilidade primária entre os grupos também indicam que os sítios tratados proporcionaram condições adequadas para a instalação dos implantes após seis meses. Esses achados devem ser considerados dados preliminares de viabilidade e tolerabilidade, uma vez que o estudo não foi dimensionado para avaliar segurança como desfecho primário.

A principal limitação deste estudo foi o tamanho amostral reduzido. O estudo foi inicialmente planejado com um número maior de participantes e um desenho de boca dividida completo, mas dificuldades de recrutamento resultaram em uma estrutura parcialmente pareada. Além disso, houve heterogeneidade anatômica dos sítios tratados, e a avaliação ocorreu em um

único momento, aos seis meses, o que impossibilitou a caracterização da dinâmica temporal do reparo e de eventuais efeitos precoces da teriparatida. A cinética de liberação e retenção local do fármaco também não foi avaliada. Consequentemente, a ausência de diferença estatisticamente detectável não deve ser interpretada como demonstração de equivalência entre os tratamentos.

Apesar dessas limitações, o estudo apresenta como pontos fortes a avaliação multidimensional do reparo, integrando dados tomográficos, histológicos, histomorfométricos e biomecânicos, e a utilização do mesmo xenoenxerto e do mesmo volume de solução em ambos os grupos. A análise estatística também considerou a correlação decorrente da inclusão de múltiplos alvéolos em alguns pacientes. Além disso, seu caráter pioneiro fornece dados clínicos e histomorfométricos sobre uma estratégia de administração local de teriparatida ainda pouco investigada em humanos.

A análise histomorfométrica também apresenta limitações inerentes ao método. Embora o uso de lâminas digitalizadas em alta resolução e a avaliação cega tenham fortalecido a padronização, a representatividade da região de interesse depende da qualidade da amostra trefinada e da área selecionada para análise. Além disso, a classificação morfológica em osso, tecido conjuntivo, biomaterial e outra estrutura/artefato não permite avaliar diretamente a atividade osteoblástica e osteoclástica, a vascularização, a expressão molecular ou o perfil inflamatório. Assim, diferenças biológicas sutis entre os grupos podem não ter sido capturadas pelas categorias histomorfométricas utilizadas.

CONCLUSÃO

Nas condições avaliadas, o Cerabone proporcionou reparo ósseo compatível com a posterior instalação de implantes, corroborando seu comportamento osteocondutor e sua aplicabilidade na preservação alveolar. A associação de uma dose única local de 20 µg de

teriparatida ao xenoenxerto não proporcionou benefício adicional detectável nos parâmetros tomográficos, histológicos, histomorfométricos e biomecânicos avaliados após seis meses. Considerando o potencial osteoanabólico do PTH 1-34 e o caráter exploratório deste estudo, investigações futuras devem avaliar diferentes doses, veículos e estratégias de liberação local, em estudos confirmatórios com maior tamanho amostral.

REFERÊNCIAS

1. Tan WL, Wong TLT, Wong MCM, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(s5):1-21. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x.
2. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 2005;32(2):212-218. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x.
3. Avila-Ortiz G, Chambrone L, Vignoletti F. Effect of alveolar ridge preservation interventions following tooth extraction: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2019;46(S21):195-223. doi:10.1111/jcpe.13057.
4. MacBeth N, Trullenque-Eriksson A, Donos N, Mardas N. Hard and soft tissue changes following alveolar ridge preservation: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(8):982-1004. doi:10.1111/clr.12911.
5. Canullo L, Del Fabbro M, Khijmatgar S, et al. Dimensional and histomorphometric evaluation of biomaterials used for alveolar ridge preservation: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2022;26(1):141-158. doi:10.1007/s00784-021-04248-1.
6. Khan RS, Aslam M, Ucer C, Wright S. Success of Xenografts in Alveolar Ridge Preservation Based on Histomorphometric Outcomes. *Dent J (Basel).* 2023;11(9):215. doi:10.3390/dj11090215.
7. MacBeth N, Mardas N, Davis G, Donos N. Healing patterns of alveolar bone following ridge preservation procedures. *Clin Oral Implants Res.* 2024;35(11):1452-1466. doi:10.1111/clr.14332.
8. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. Teriparatide and Osseous Regeneration in the Oral Cavity. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(25):2396-2405. doi:10.1056/NEJMoa1005361.
9. Agnihotri R, Gaur S. Applications of Teriparatide for Alveolar Bone Regeneration. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2021;11(6):639-643. doi:10.4103/jispcd.JISPCD_169_21.

10. Canto JD, Mourão CF, Moraschini V, et al. Teriparatide for Guided Bone Regeneration in Craniomaxillofacial Defects: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Curr Issues Mol Biol.* 2025;47(8):582. doi:10.3390/cimb47080582.
11. Mohammed EN, Al-Jumaily HA. Parathyroid Hormone Enhances Primary Stability of Dental Implants and Radiographic Analysis: Randomized, Split-Mouth Clinical Trial. *Al-Rafidain Journal of Medical Sciences (ISSN 2789-3219).* 2025;8(1):32-37. doi:10.54133/ajms.v8i1.1413.
12. Alavi SA, Imanian M, Alkaabi S, Al-sabri G, Forouzanfar T, Helder M. A systematic review and meta-analysis on the use of regenerative graft materials for socket preservation in randomized clinical trials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2024;138(6):702-718. doi:10.1016/j.oooo.2024.07.003.
13. Pereira RS, Carvalho MVNB, Hochuli-Vieira E, et al. Histomorphometric and Micro-CT Evaluation of Cerabone and Bio-Oss in Maxillary Sinus Lifting: A Randomized Clinical Trial. *Medicina.* 2024;8;60(11):1834. doi: 10.3390/medicina60111834.
14. Couso-Queiruga E, Weber HA, Garaicoa-Pazmino C, et al. Influence of healing time on the outcomes of alveolar ridge preservation using a collagenated bovine bone xenograft: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2023;50(2):132-146. doi:10.1111/jcpe.13744.
15. Mardas N, Chadha V, Donos N. Alveolar ridge preservation with guided bone regeneration and a synthetic bone substitute or a bovine-derived xenograft: a randomized, controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(7):688-698. doi:10.1111/j.1600-0501.2010.01918.x.
16. Serrano Méndez CA, Lang NP, Caneva M, Ramírez Lemus G, Mora Solano G, Botticelli D. Comparison of allografts and xenografts used for alveolar ridge preservation. A clinical and histomorphometric RCT in humans. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2017;19(4):608-615. doi:10.1111/cid.12490.
17. Agnihotri R, Gaur S. Applications of teriparatide for alveolar bone regeneration: A systematic review. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2021;11(6):639.
18. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone.* 2007;40(6):1434-1446. doi:10.1016/j.bone.2007.03.017.
19. Casado E, Martínez-Díaz-Guerra G, Caeiro JR. PTH/PTHrP analogues as osteoanabolic treatment in patients with osteoporosis. *Medicina Clínica (English Edition).* 2025;165(4):107076. doi:10.1016/j.medcle.2025.107076.

2. Artigo científico 2

Artigo de acordo com as normas da Faculdade ILAPEO, publicado no periódico **American Journal of Case Reports**.

DOI: 10.12659/AJCR.945135

RAPID HEALING OF PALATAL NECROSIS WITH ACTIVE OXYGEN GEL: A CASE REPORT AND MANAGEMENT STRATEGY

Tatiana M. Deliberador¹
Hassan Y. Saleh¹
Eduardo Ferrucio²
Jeferson Stroparo³
Camila Pinheiro Furquim⁴

¹ Department of Implant Dentistry, Latin American Institute of Dental Research and Education – ILAPEO, Curitiba, PR, Brazil

² Department of Periodontology, UniDomBosco, Curitiba, PR, Brazil

³ Department of Periodontology, Positivo University, Curitiba, PR, Brazil

⁴ Department of Periodontology and Oral Implantology, Dental Research Division, University of Guarulhos, Guarulhos, SP, Brazil

RESUMO

Paciente: Masculino, 33 anos.

Diagnóstico final: Necrose palatina.

Sintomas: Dor e necrose palatina.

Especialidade: Odontologia.

Objetivo: Evolução clínica incomum.

Contexto: O manejo de estruturas anatômicas únicas, como o canal nasopalatino, é fundamental para o sucesso da instalação de implantes e para a funcionalidade a longo prazo. A terapia tópica com oxigênio oral (TOOT) tem ganhado destaque por suas propriedades antibacterianas e regenerativas, bem como por sua capacidade de acelerar a cicatrização de feridas. Este relato apresenta um caso de necrose palatina pós-operatória, tratado com sucesso com o uso do gel de oxigênio ativo (Blue®m).

Relato de caso: Paciente do sexo masculino, 33 anos, apresentou queixa principal de necessidade de reabilitação da região anterior da maxila. Exames clínicos e de imagem revelaram um rebordo maxilar deficiente e um forame incisivo alargado. O plano de tratamento envolveu a descompressão do feixe nasopalatino e regeneração óssea guiada, utilizando enxerto ósseo sintético particulado e membrana de colágeno. Sete dias após a cirurgia, o paciente retornou relatando dor mínima, mas apresentava tecido necrótico no palato. O tecido necrótico e uma porção do biomaterial contaminado foram removidos, e a área foi cuidadosamente limpa com solução salina. Em seguida, aplicou-se uma camada espessa de gel

de oxigênio ativo (Blue®m) sobre a lesão palatina. O paciente foi instruído a aplicar o gel três vezes ao dia por 30 dias e compareceu às consultas de acompanhamento a cada dois dias. Após 12 dias, observou-se cicatrização rápida e melhora clínica significativa, sem relatos de dor ou sensibilidade pelo paciente. No 34º dia, a lesão estava totalmente fechada e a reepitelização havia sido alcançada.

Conclusões: O paciente obteve resolução completa da necrose palatina após a descompressão do feixe nasopalatino e o uso de TOOT com gel de oxigênio ativo (blue®m); essa terapia pareceu acelerar o processo de cicatrização.

Palavras-chave: Angiogênese; Agentes indutores; Cicatrização de feridas; Oxigênio-12.

ABSTRACT

Patient: Male, 33-year-old.

Final Diagnosis: Palatal necrosis.

Symptoms: Pain and palatal necrosis.

Specialty: Dentistry.

Objective: Unusual clinical course.

Background: Managing unique anatomical structures, such as the nasopalatine canal, remains key for successful implant placement and long-term functionality. Topical oral oxygen therapy (TOOT) has gained attention for its antibacterial, regenerative properties, and ability to accelerate wound healing. This report presents a case of postoperative palatal necrosis successfully treated with TOOT oxygen-active gel (blue®m)

Case Report: A 33-year-old male patient presented with the primary concern of needing rehabilitation of the anterior maxillary region. Clinical and imaging examinations revealed a deficient maxillary ridge and an enlarged incisive foramen. The treatment plan involved nasopalatine deflation with guided bone regeneration using particulate synthetic bone graft and a collagen membrane. Seven days after surgery, he returned with minimal pain but had necrotic tissue on the palate. The necrotic tissue and a portion of the contaminated biomaterial were removed, and the area was thoroughly cleansed with a saline solution. A thick layer of active oxygen gel (blue®m) was then applied to the palatal lesion. The patient was instructed to apply the gel 3 times daily for 30 days and attended follow-up appointments every 2 days. After 12 days, rapid healing and significant clinical improvement were observed, with the patient reporting no pain or sensitivity. By day 34, the lesion had fully closed, and re-epithelialization was achieved.

Conclusions: Our patient had complete resolution of palatal necrosis after nerve deflation using TOOT with active oxygen gel (blue®m), and this therapy seemed to accelerate the healing process.

Keywords: Angiogenesis; Inducing agents; Wound healing; Oxygen-12.

INTRODUCTION

Rehabilitation of the anterior maxilla poses significant challenges in implantology and prosthodontics, necessitating a delicate balance between stability and aesthetics while ensuring a minimal volume of bone and keratinized tissue surrounding the implant for optimal outcomes [1]. Guided bone and tissue regeneration techniques have emerged as effective strategies to

modify the peri-implant region, offering predictable success in creating a conducive environment for rehabilitation [2].

Diverse techniques have been described in the literature to address deficiencies in the anterior maxilla, including ridge expansion through the split crest technique or ridge augmentation using autogenous or allogenic grafts [3-5]. Nonetheless, the choice of a suitable method depends on a careful assessment of anatomical features and implant placement time [6].

The nasopalatine canal is the most prominent anatomical structure in the anterior maxilla, and it serves as a conduit for neurovascular structures and plays a pivotal role in surgical interventions in this region [6,7]. In specific cases, preemptive measures such as nervus lateralization are warranted to mitigate postoperative pain and sensitivity following implantation procedures, while in other instances deflation of the neurovascular bundles is advocated [3,8]. Nervus deflation, as pioneered by Scher and Misch, involves the meticulous removal of neurovascular bundles followed by the placement of a bone graft within the incisive canal using particulate graft material and a membrane for augmentation and stabilization. This technique aims to optimize the osseointegration process and enhance long-term implant success by creating a favorable environment for tissue healing and regeneration [9].

Despite its reported successes, complications such as hypoesthesia, impaired osseointegration, and sensory disturbances are well-documented, presenting significant challenges for dental practitioners [10,11]. To address these issues, the use of topical oral oxygen therapy (TOOT) has gained attention for its antibacterial and regenerative properties, as well as its ability to accelerate wound healing [12,13]. Recent research highlights the potential of active oxygen in alleviating postoperative pain and inflammation following oral surgeries, offering promising strategies to enhance patient outcomes and mitigate complications [14,15]. TOOT provides substantial benefits in wound healing and tissue regeneration by improving local oxygen levels, which facilitates neovascularization and accelerates cellular

metabolism, thus supporting effective tissue repair. Furthermore, active oxygen is pivotal in stimulating collagen synthesis and angiogenesis, which are essential for effective tissue regeneration. Its antimicrobial properties further contribute to reducing postoperative infection risks, fostering a favorable healing environment. Consequently, TOOT is a promising adjunctive therapy for optimizing post-surgical recovery [16]. A case study illustrated the advantageous use of an active oxygen gel in managing jaw osteonecrosis, showing significant improvement after 2 years of follow-up [17]. Based on that, this report presents the case of a 33-year-old man with postoperative palatal necrosis successfully treated with a TOOT formulation oxygen-active gel blue®m (composition: Aqua, Alcohol, Glycerin, Silica, Sodium Saccharin, Sodium Perborate, Citric Acid, PEG-32, Sodium Gluconate, Lactoferrin, Xanthan Gum, Cellulose Gum).

CASE REPORT

A 33-year-old male patient was referred to our specialty clinic for rehabilitation of the anterior maxillary region, specifically to address an edentulous area resulting from trauma sustained at the age of 20, in preparation for dental implant placement. Initial physical examination revealed a deficient maxillary ridge. Cone beam computed tomography (CBCT) further delineated significant alveolar bone loss and the proximity of the defect to an enlarged incisive foramen, precluding immediate implant placement (Figure 1).

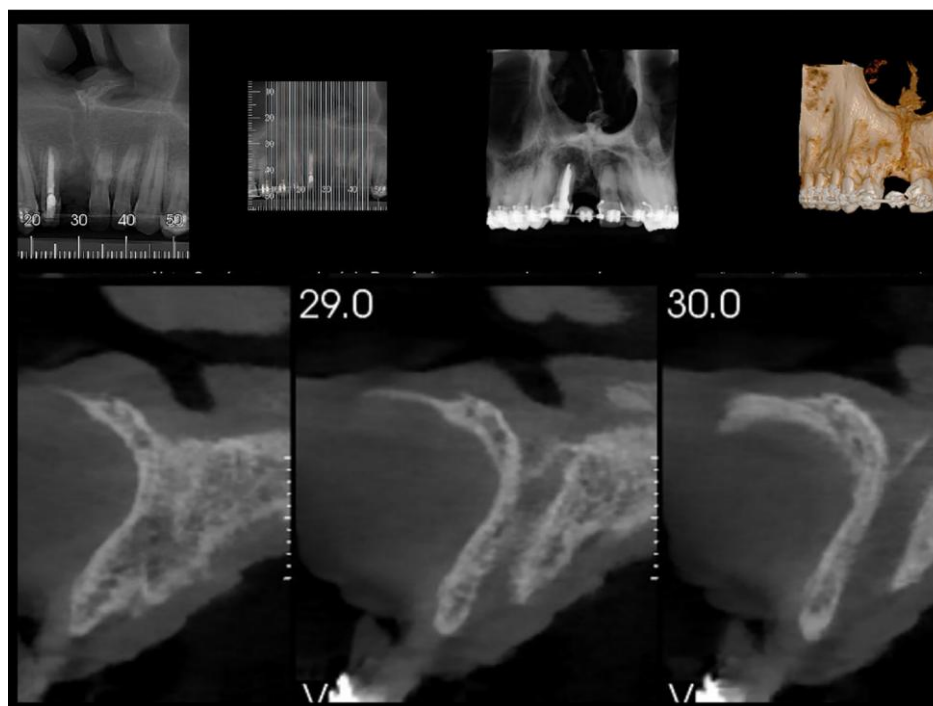


Figure 1. Cone beam tomography. Presence of bone loss and proximity with a large incisive foramen in anterior region of maxilla.

A comprehensive treatment plan was formulated, recommending nasopalatine nerve deflation in conjunction with guided bone regeneration to facilitate osseous augmentation and posterior implant placement. Local anesthesia was achieved using 4% articaine, administered at the major palatine and nasopalatine foramen sites, with less than 1 cartridge being required to achieve effective anesthesia of the major palatine and incisive canal. During the procedure, an incision was made to expose the underlying structures (Figure 2A, 2B), and the neurovascular bundle was meticulously excised using manual instruments and rotary handpieces under copious saline irrigation (Figure 2C). This was followed by placement of an alloplastic biomaterial (Blue-Bone®-Regener Biomateriais Co, Curitiba, Brazil) within the incisive canal, which was then covered with a collagen membrane (Green Membrane®-Regener Biomateriais Co, Curitiba, Brazil) (Figure 2D, 2E). To ensure primary wound closure, the flap was released via periosteal incision and subsequently sutured using 5/0 monofilament sutures (Figure 2F). Postoperatively, the patient was prescribed amoxicillin to be taken every 8 hours

for 7 days, a non-steroidal anti-inflammatory drug taken every 8 hours for 5 days, and an analgesic regimen over the same duration.

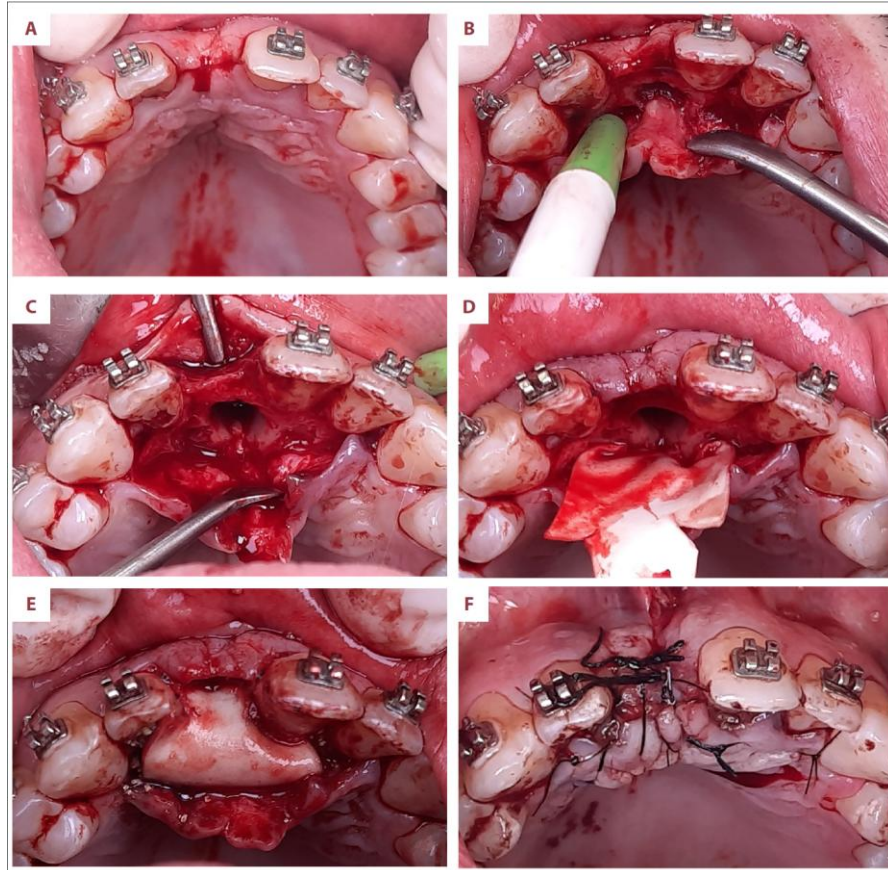


Figure 2. Surgery. (A) Intracutaneous incision in the anterior region of the maxilla (region of tooth 11), (B) Full-thickness flap, (C) Access and emptying of the incisive canal, (D) Placement of the absorbable collagen membrane prior to placement of the graft, (E) particulate synthetic bone graft cover by collagen membrane, and (F) Primary wound closure with 4.0 and 5.0 monofilament suture.

Seven days following surgery, the patient presented for suture removal, reporting minimal pain; however, examination revealed the presence of a necrotic slough indicative of localized necrosis (Figure 3A). The necrotic tissue and any contaminated biomaterial were delicately removed without anesthesia (Figure 3B-3F). The site was then irrigated with saline solution and treated with a topical application of oxygenating gel (blue®m), applied thickly to the palatal lesion (Figure 3G, 3H).

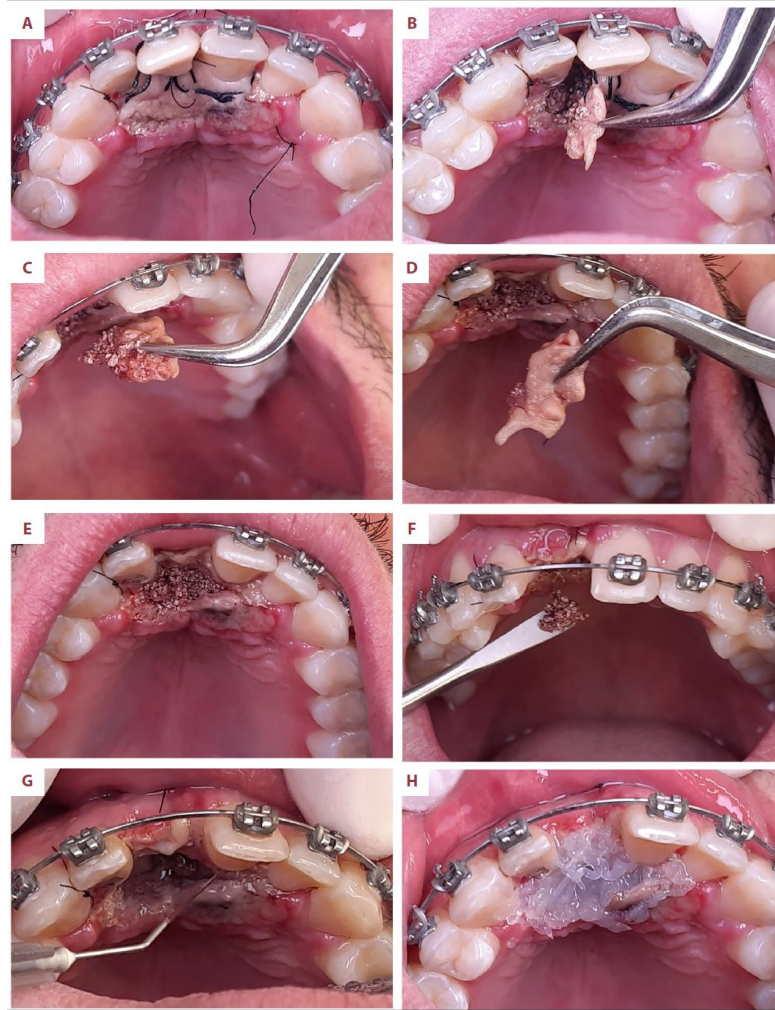


Figure 3. Post-surgery complication. (A) Seven days after surgery, presence of a necrotic tissue and exposition of biomaterials. (B-F) removed carefully the necrotic tissue and contaminated biomaterials, (G) cleaned palate with saline solution, and (H) applied a thick layer of oxygen topic gel (blue®m) in the necrose area.

The patient was instructed to apply oxygen-active gel blue®m (composition: Aqua, Alcohol, Glycerin, Silica, Sodium Saccharin, Sodium Perborate, Citric Acid, PEG-32, Sodium Gluconate, Lactoferrin, Xanthan Gum, Cellulose Gum) 3 times daily every 8 hours for 30 days, and to use blue®m mouthwash every 8 hours for 1 month. No antibiotics were prescribed after removal of necrotic tissue; however, a prescription-only analgesic (Tylenol 750 mg) was advised every 8 hours for 3 days.

Follow-up visits were scheduled every 2 days. By the 12th day after surgery, rapid healing and significant clinical improvement were noted (Figure 4A), with the patient reporting an absence of pain or sensitivity. By day 24, the lesion exhibited healthy tissue and favorable

healing progression (Figure 4B). Complete closure and re-epithelialization of the lesion were achieved by day 34 (Figure 4C). After the healing process, the patient reported no further clinical symptoms. A follow-up CT scan was recommended 6 months later to evaluate the progress of bone regeneration and determine if additional intervention would be necessary.



Figure 4. Follow-up after complication treatment. (A) At 12 days, rapidly healing and clinical improvement of area, (B) at 24 days, the presence of tissue with a healthy appearance and a good evolution of healing, and (C) at 34 days, the lesion was totally closed, and re-epithelization was finished.

DISCUSSION

This case report details the management of palatal necrosis that occurred following nasopalatine deflation, highlighting the use of topical oxygen gel as an innovative treatment approach. The application of this gel, which enhances the healing process through its regenerative properties, was instrumental in treating the necrosis and promoting tissue recovery. The report provides insights into the effectiveness of this novel therapy and its potential benefits in post-surgical wound management.

Oxygen plays a critical role in wound healing by promoting revascularization, enhancing energy production necessary for reparative processes, and augmenting defense mechanisms against bacterial invasion [12,18]. Studies have demonstrated the effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in improving outcomes for irradiated patients with tissue injuries,

reducing the risk of osteoradionecrosis following tooth extractions in irradiated fields [19], and aiding the healing of nonhealing wounds [20]. Furthermore, topical oxygen therapies have been found to be beneficial in fostering the healing of chronic wounds [21]. In dental applications, oxygen therapy has shown promising results in treating osteoradionecrosis and necrosis induced by bisphosphonates [17,22]. Recent advancements have also introduced its use in orthodontic treatments, enhancing clinical outcomes [23].

The hypothesis for our case report posits that tissue hypoxia, resulting from nerve removal and vasoconstriction induced by anesthesia, compounded by possible suture dehiscence, led to the necrotic condition. Although the literature contains instances of complications associated with nervus deflation and lateralization [24], no studies have reported palatal necrosis under similar circumstances, thus supporting our hypothesis of compromised blood supply leading to the observed necrosis [1]. The decision to use topical oxygen gel was based on its ability to enhance tissue oxygen levels and support the complex processes of wound healing, which require significant cellular activity and adequate blood supply. Additionally, similar cases involving jaw osteonecrosis have reported favorable outcomes with this treatment, further supporting its potential efficacy in managing complex wound conditions [12,17].

Although the use of topical oxygen gel (blue®m) is relatively recent, with only a few in vivo and in vitro studies reported, comparative analyses have underscored its efficacy [13]. Notably, it has demonstrated superior performance in reducing red complex bacteria within biofilm models, outperforming established agents such as chlorhexidine [13]. Furthermore, a randomized clinical trial has indicated that blue®m gel is equally effective in treating residual pockets in patients with periodontitis when compared with subgingival instrumentation [15]. Additional case reports corroborate the gel's effectiveness when integrated with standard treatments [25]. These reports detail complete resolution of mandibular cysts, significant

reduction of post-surgical inflammatory pain, and successful outcomes in the management of periodontitis [17,25-27].

Notably, in our case, the rapid resolution of the tissue lesion, absence of pain postoperatively, and lack of need for additional treatments underscore the therapeutic potential of this approach. Such outcomes may largely be attributed to the stimulation of angiogenesis, a critical mechanism in wound healing [27]. Oxygen supplementation during healing processes is known to enhance oxidative bacterial killing, stimulate angiogenesis, accelerate extracellular matrix formation, and increase fibroblast proliferation and collagen deposition, collectively expediting the healing process [28]. The components in blue®m products, such as honey (enzyme glucose oxidase) and sodium perborate, generate a slow and continuous release of oxygen when in contact with tissue fluids, converting to H₂O₂ at low concentrations (0.003 to 0.15%), thereby offering healing and bactericidal benefits [27].

Despite these promising findings, a major limitation is the limited literature available on the clinical use of topical oxygen gel and the lack of robust scientific evidence supporting its efficacy. Most existing studies are primarily case reports, which provide valuable insights but do not offer the level of evidence required for widespread clinical endorsement. The need for more rigorous clinical trials and controlled studies is essential to substantiate the therapeutic benefits of topical oxygen gel and establish its efficacy as a standard treatment modality in clinical practice.

Within limitations, this case report showed complete resolution of palatal necrosis after nervus deflation using TOOT with active oxygen gel (Blue®m), and this therapy seems to accelerate the healing process in this case.

REFERÊNCIAS

1. de Mello JS, Faot F, Correa G, Chagas Júnior OL. Success rate and complications associated with dental implants in the incisive canal region: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46:1584-91.

2. Messias A, Nicolau P, Guerra F. Different interventions for rehabilitation of the edentulous maxilla with implant-supported prostheses: An overview of systematic reviews. *Int J Prosthodont.* 2021;34:s63-84.
3. Singhal MK, Dandriyal R, Aggarwal A, et al. Implant placement into the nasopalatine foramen: Considerations from anatomical and surgical point of view. *Ann Maxillofac Surg.* 2018;8:347-51.
4. Buser D, Halbritter S, Hart C, et al. Early implant placement with simultaneous guided bone regeneration following single-tooth extraction in the esthetic zone: 12-month results of a prospective study with 20 consecutive patients. *J Periodontol.* 2009;80:152-62.
5. Starch-Jensen T, Becktor JP. Maxillary Alveolar ridge expansion with split-crest technique compared with lateral ridge augmentation with autogenous bone block graft: A systematic review. *J Oral Maxillofac Res.* 2019;10:e2.
6. Milanovic P, Selakovic D, Vasiljevic M, et al. Morphological characteristics of the nasopalatine canal and the relationship with the anterior maxillary bone – a cone beam computed tomography study. *Diagnostics.* 2021;11:915.
7. Vasiljevic M, Milanovic P, Jovicic N, et al. Morphological and morphometric characteristics of anterior maxilla accessory canals and relationship with nasopalatine canal type – a CBCT study. *Diagnostics (Basel, Switzerland).* 2021;11:11081510.
8. von Arx T, Schaffner M, Bornstein MM. Patent nasopalatine ducts: An update of the literature and a series of new cases. *Surg Radiol Anat.* 2018;40:165-77.
9. Scher EL. Use of the incisive canal as a recipient site for root form implants: Preliminary clinical reports. *Implant Dent.* 1994;3:38-41.
10. McCrea SJ. Nasopalatine duct cyst, a delayed complication to successful dental implant placement: Diagnosis and surgical management. *J Oral Implantol.* 2014;40:189-94.
11. Peñarrocha D, Candel E, Guirado JLC, et al. Implants placed in the nasopalatine canal to rehabilitate severely atrophic maxillae: A retrospective study with long follow-up. *J Oral Implantol.* 2014;40:699-706.
12. de Smet GHJ, Kroese LF, Menon AG, Jeekel J, et al. Oxygen therapies and their effects on wound healing. *Wound Repair Regen.* 2017;25:591-608.
13. Cunha EJ, Auersvald CM, Deliberador TM, et al. Effects of active oxygen toothpaste in supragingival biofilm reduction: A randomized controlled clinical trial. *Int J Dent.* 2019;2019:3938214.
14. Mattei BM, Imanishi SAW, De Oliveira Ramos G, et al. Mouthwash with active oxygen (blue®m) reduces postoperative inflammation and pain. *Case Rep Dent.* 2021;2021:5535807.
15. Cláudio MM, Garcia VG, Freitas RM, et al. Association of active oxygen-releasing gel and photodynamic therapy in the treatment of residual periodontal pockets in type 2 diabetic patients: A randomized controlled clinical study. *J Periodontol.* 2024;95:360-71.

16. Bishop A. Role of oxygen in wound healing. *J Wound Care*. 2008;17:399-402.
17. Deliberador TM, Stutz C, Sartori E, et al. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with topical therapy using active oxygen gel. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2024;16:249-54.
18. Leventis M, Deliberador T, Alshehri F, Alghamdi H. Topical oxygen therapy as a novel strategy to promote wound healing and control the bacteria in implantology, oral surgery and periodontology: A review. *Saudi Dent J*. 2024;36:841-54.
19. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD005005.
20. Lalieu RC, Bol Raap RD, Smit C, et al. Hyperbaric oxygen therapy for nonhealing wounds – a long-term retrospective cohort study. *Adv Ski Wound Care*. 2023;36:304-10.
21. Woo KY, Coutts PM, Sibbald RG. Continuous topical oxygen for the treatment of chronic wounds: A pilot study. *Adv Ski Wound Care*. 2012;25:543-47.
22. Re K, Patel S, Gandhi J, et al. Clinical utility of hyperbaric oxygen therapy in dentistry. *Med Gas Res*. 2019;9:93-100.
23. Akbar YM, Maskoen AM, Mardiaty E, et al. Potential use of hyperbaric oxygen therapy in orthodontic treatment: A systematic review of animal studies. *Eur J Dent*. 2023;17:16-23.
24. Chaurasia A, Airan M, Mall S, et al. Postanaesthetic aseptic palatal necrosis – a case report. *Ann Maxillofac Surg*. 2021;11:173.
25. Niveda R, Kaarthikeyan G. Effect of oxygen releasing oral gel compared to chlorhexidine gel in the treatment of periodontitis. *J Pharm Res Int*. 2020;32:75-82.
26. Stroparo JL, Stroparo G, Giovanini A, et al. Enucleation of a cystic lesion in mandible associated with oxygen therapy and bone grafting: Case Report. 2021;Corpus ID:237384040.
27. Ngeow WC, Tan CC, Goh YC, et al. A narrative review on means to promote oxygenation and angiogenesis in oral wound healing. *Bioengineering*. 2022;9:636.
28. Chang SJ, Blake RE, Stout LM, Kim SJ. Oxygen isotope, micro-textural and molecular evidence for the role of microorganisms in formation of hydroxylapatite in limestone caves, South Korea. *Chem Geol*. 2010;276:209-24.

ANEXO

Anexo I - Artigo 2 publicado no periódico American Journal of Case Reports.