

FACSETE - Faculdade de Sete Lagoas

ABO – Associação Brasileira de Odontologia - Santos

Especialização em Implantodontia

Manuel Humberto Vidal Palacios

Estresse Oxidativo em Implantodontia

Santos - SP

2022

Manuel Humberto Vidal Palacios

Estresse Oxidativo em Implantodontia

Monografia apresentada à
Facsete – Faculdade Sete
Lagoas, como requisito para
obtenção do Título de
Especialista em Implantodontia,
sob orientação do Prof. Dr. José
Carlos Curvelo.

Santos – SP

2022

Vidal Palacios, Manuel Humberto

Estresse Oxidativo em Implantodontia. Vidal Palacios, Manuel Humberto, 2022

Número de fls. 65

Referências Bibliograficas p. 53

Monografia apresentada para conclusão de curso de Especialização em Implantodontia FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS, 2022

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Curvelo

Palavras chave: Estresse oxidativo, Radicais Livres, osseointegracao, vitamina D

Manuel Humberto Vidal Palacios

Estresse Oxidativo em Implantodontia

Esta monografia foi julgada e aprovada para obtenção do Título de Especialista em Implantodontia pela **FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS**

Santos, __ de setembro de 2022.

Prof. Dr. Nome do orientador

Prof. Dr. Presidente da Banca

Prof. Dr. Convidado

RESUMO

O respeito de inúmeros fatores (cirúrgicos, protéticos, oclusais) não são suficientes para alcançar o sucesso a longo prazo na colocação de implantes dentários e enxertos ósseos.

Algumas falhas permanecem inexplicáveis e a biologia é muitas vezes deixada de fora. A presença de fenômenos biológicos como o estresse oxidativo pode decidir o comportamento dos tecidos e sua estabilidade.

A avaliação do estresse oxidativo é uma parte importante da cirurgia oral, devendo ser manejada corretamente antes, durante e após qualquer intervenção de regeneração óssea ou colocação de implantes dentários, buscando assim maior estabilidade e previsibilidade.

Palavras-chave: Estresse oxidativo, Radicais Livres, osseointegração, vitamina

.

ABSTRACT

The respect of numerous factors (surgical, prosthetic, occlusal) is not enough to achieve the goal in long term in grafts and implants placement.

Some failures remain unexplained and biology is often left apart. The presence of biological phenomenon like oxidative stress will decide the tissue behavior and its stability.

The assessment of oxidative stress is an important part in oral surgery and must be correctly management before, during and after every implant placement or regeneration, looking for a better stability and predictability.

Key words: Oxidative stress, free radicals, osseointegration, vitamine D

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Estresse Oxidativo..... | 14 |
| Tabela 1 – Valores de Lipoproteínas | 21 |
| Figura 2 - Síntese Endógena e Ativação da Via Exógena de Vit. D..... | 22 |
| Figura 3 – Níveis de Vit D de Consenso..... | 24 |
| Tabela 2 – Funções da Vit D | 25 |
| Tabela 3 – Níveis de Vit. D..... | 26 |
| Figura 4 - Vitamina D3 | 30 |
| Figura 5 – Bicarbonato de Sódio | 30 |
| Figura 6 – Elevador de Piso Sinusal Bilateral..... | 32 |
| Tabela 4 – Tempo necessário para a reinserção do Periodontal | 33 |
| Figura 7 – Esquema de Sutura do Colchão | 33 |
| Figura 8 – Sutura do colchão apical | 33 |
| Figura 9 – Sutura PGA/PCL | 36 |
| Figura 10 – Organizar Osso, Osso Cortical e Trabecular | 38 |
| Figura 11 - Canais de Osteon e Havers | 38 |
| Figura 12 – Canais Volkman | 39 |
| Figura 13 - Histologia Óssea | 42 |
| Figura 14 – Remodelação Óssea | 42 |
| Figura 15 – Coágulo de Fibrina | 45 |
| Figura 16 – Componentes Naturais do PRF | 46 |

ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA - American Dental Association.

AHA - American Heart Association.

ATP - Trifosfato de Adenosina.

DNA - Ácido DesoxiRibonucleico.

OE - Estresse Oxidativo.

ROS - Espécies Reativas de Oxigênio.

Gpx - Glutathione Peroxidase.

HDL - Lipoproteínas de Alta Densidade.

LDL - Lipoproteínas de Baixa Densidade.

PCL - Policaprolactona.

PGA - Ácido Poliglicólico.

PMB - Proteínas Morfogenéticas.

PRF - Fibrina Rica em Plaquetas.

PTH - Hormônio da Tireóide.

RL - Radical Livre.

SOD - Superóxido

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 11 |
| 2 PROPOSIÇÃO | 12 |
| 3 REVISÃO DA LITERATURA | 13 |
| 3.1 Estresse Oxidativo | 13 |
| 3.1.1 Medição de Estresse Oxidativo | 15 |
| 3.2 Radicais Livres | 15 |
| 3.2.1 Origem da produção de radicais livres..... | 17 |
| A. Fontes Endógenas..... | 17 |
| B. Fontes Exógenas | 18 |
| 3.2.2 Sistemas de proteção contra radicais livres..... | 19 |
| 3.3 Estado Biológico Associado ao Estresse Oxidativo..... | 19 |
| 3.3.1 Hipercolesterolemia | 19 |
| 3.3.2 Deficiência de vitamina D..... | 21 |
| 3.3.2.1 Ações Fisiológicas da Vitamina D..... | 25 |
| 3.3.2.2 Medição das concentrações séricas de Vitamina D..... | 26 |
| 3.3.2.3 Gestão dos Níveis de Vitamina D | 27 |
| 3.3.3 Diabetes..... | 28 |
| 3.3.4 Fumar | 28 |
| 3.4 Ansiedade e Estresse Oxidativo | 29 |
| 3.5 Anestesia Local e Isquemia..... | 30 |
| 3.6 Cirurgia e Estresse Oxidativo | 31 |
| 3.6.1 Origem da Inflamação..... | 31 |
| 3.6.2 Origem da Isquemia..... | 32 |
| A. Tensão | 33 |
| B. Pressão | 34 |
| 3.6.3 Sutura..... | 34 |

| | |
|---|----|
| 3.7 Cicatrização Óssea após a Instalação do Implante | 37 |
| 3.7.1 Anatomia | 38 |
| 3.7.2 Fisiologia | 39 |
| 3.7.3 Natureza do osso enxertado | 41 |
| 3.7.4 Comportamento Ósseo Após a Instalação do Implante | 42 |
| 3.8 Biomaterial e Estresse Oxidativo | 44 |
| 3.9 Cicatrizes, Fatores de Crescimento e Estresse Oxidativo | 44 |
| 3.10 Antibioticoterapia e Estresse Oxidativo | 47 |
| 3.11 Alergia à Penicilina | 49 |
| 4. DISCUSSÃO | 51 |
| 5. CONCLUSÃO | 52 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 53 |

1 INTRODUÇÃO

O estresse oxidativo, termo introduzido por Helmut (Sies 1985), é um estado do organismo em que o equilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes é alterado. Esse desequilíbrio é produzido por um excesso de espécies reativas de oxigênio, principalmente radicais livres e outras espécies moleculares reativas, e/ou por deficiência nos mecanismos antioxidantes, causando danos diretos ou indiretos ao tecido, sendo a importância do dano dependendo da duração. e natureza do sistema estressado. (Lucas 2015)

Espécies aeróbicas, em contato com o oxigênio, produzem fisiologicamente numerosos radicais livres (RL). Para neutralizar esses FRs, as células produzem antioxidantes. Quando o nível de RL excede o de antioxidantes, o tecido é considerado sob estresse oxidativo. Esse estado fisiopatológico pode causar dois tipos de dano, o primeiro molecular, que envolve alteração do DNA, e o segundo na forma de mutações genéticas e apoptose. (Choukroun et al 2021)

São crescentes as evidências de que o sistema imunológico e suas células estão envolvidos na síntese óssea e no controle de todas as fases das cascatas de remodelação. O estresse oxidativo tem um efeito constante e imediato nesses mecanismos corporais e prejudica o bom funcionamento do sistema imunológico. Uma consequência do estresse oxidativo é a falha precoce ou tardia da osseointegração. Isso é importante na cirurgia oral, onde implantes que podem ou não ser combinados com enxertos ósseos são usados para substituir dentes perdidos. A perda óssea pode ser evitada gerenciando a imunidade e o estresse oxidativo, antes, durante e após a cirurgia (Choukroun E. et al 2021).

2. PROPOSIÇÃO

Quer seja ou não osso autólogo que colocamos à volta dos implantes, nem sempre é estável, dando-nos uma série de complicações. Mesmo utilizando Proteínas Morfogenéticas (BMP) nem sempre é possível manter o osso estável. Isso nos leva a perguntas frequentes, por que um implante não se integra? por que as suturas se abrem? Por que nossos enxertos não são bem-sucedidos? Por que os enxertos ósseos são reabsorvidos? Por que o osso está sendo reabsorvido ao redor de nossos implantes? Por que cirurgias realizadas pelo mesmo cirurgião, com os mesmos materiais, o mesmo protocolo, não têm o mesmo sucesso?

A literatura mostra controvérsias e limites, atribuindo a causa a determinados fatores, ou à combinação ou soma deles. Isso nos motiva a olhar para as ciências básicas, em anatomia, fisiologia e histopatologia.

Com a finalidade de melhorar a cicatrização dos tecidos duros e moles e sua manutenção, este artigo busca uma revisão do estado clínico e biológico que nos levaria ao estresse oxidativo para buscar sua prevenção, solução e manutenção.

O estresse oxidativo tem um efeito imediato e constante sobre esses mecanismos ósseos e prejudica o bom funcionamento do sistema imunológico. Uma consequência do estresse oxidativo é a falha precoce ou tardia da osseointegração. Isso é importante na cirurgia oral onde implantes combinados ou não com enxertos ósseos são usados para substituir dentes perdidos. A perda óssea pode ser prevenida pelo gerenciamento da imunidade e do estresse oxidativo antes, durante e após a cirurgia.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo, termo introduzido por Helmut (Sies 1985), é um estado do organismo em que o equilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes é alterado. Esse desequilíbrio é produzido por um excesso de espécies reativas de oxigênio, principalmente radicais livres e outras espécies moleculares reativas, e/ou por deficiência nos mecanismos antioxidantes, causando danos diretos ou indiretos ao tecido, sendo a importância do dano dependendo da duração e natureza do sistema estressado. (Lucas 2015)

Também anda de mãos dadas com muitos fatores, como envelhecimento, alterações hormonais, exposição à radiação, certas terapias medicamentosas, certas doenças e eventos fisiológicos e aumento da atividade metabólica e exercício físico (Valko et al 2007).

Espécies aeróbicas, em contato com o oxigênio, produzem fisiologicamente numerosos radicais livres (RL). Para neutralizar esses FRs, as células produzem antioxidantes. Quando o nível de RL excede o de antioxidantes, o tecido é considerado sob estresse oxidativo, esse estado fisiopatológico pode causar dois tipos de dano, o primeiro molecular, que envolve alteração do DNA, e o segundo, celular, que envolve mutações genéticas e apoptose, deixando um problema na cicatrização tecidual. No segundo caso, todos os mecanismos de cura são mais lentos. Além disso, a falta de antioxidantes, essenciais para o bom funcionamento do sistema imunológico, nos deixará com um sistema imunológico deficiente. (T. Yoshikawa et al 2002), (Choukroun et al 2021).

Os RL são gerados por subprodutos do metabolismo aeróbico, geralmente por vazamento da cadeia de transporte de elétrons durante a fosforilação oxidativa na mitocôndria. (Balaban RS et al 2005), (Giorgio M. et al 2005).

Em baixas concentrações, as substâncias reativas de oxigênio ROS servem como sinais moleculares para ativar vias fisiológicas específicas que controlam muitos processos vitais. (Quarrie et al 2004).

Conforme indicado, a geração de substâncias reativas de oxigênio, dentro de certos limites, é essencial para manter a homeostase. Por exemplo, a geração de ROS por células fagocíticas constitui um mecanismo essencial de defesa do hospedeiro necessário para combater a infecção. (Finkel T et al 2000).

Aumento da fadiga, perda de memória, dores musculares e articulares, rugas e cabelos grisalhos, visão prejudicada, dores de cabeça, sensibilidade ao ruído, suscetibilidade a infecções, são sinais reconhecidos de estresse oxidativo que a equipe médica deve estar atenta. O corpo humano neutraliza a produção de oxidantes sintetizando antioxidantes. Os antioxidantes são moléculas de baixo peso, como superóxido dismutase (SOD) e glutathiona peroxidase (GPx). (Savasky B 2018).

A presença de estresse oxidativo também é observada quando os pacientes apresentam deficiência de vitamina D ou excesso de colesterol, lipoproteínas de baixa densidade (LDL). (Saeid G. et al 2018).



FIG. 1 ESTRESSE OXIDATIVO

3.1.1 Medição de Estresse Oxidativo

Tentativas têm sido feitas para medir o estresse oxidativo de diferentes maneiras e algumas das mais importantes são: a medição de potenciais de pares redox celulares, como tióis, a detecção específica e não específica de RL e produtos derivados da oxidação de macromoléculas, e a determinação de substâncias antioxidantes, tanto enzimáticas como não enzimáticas. No entanto, é difícil quantificar a magnitude do estresse oxidativo (OS) que surge em diferentes situações patológicas, pois a medição pontual dos valores de RL é muito complexa e o estado redox nos níveis subcelular, celular, tecidual e orgânico não dependem apenas de um parâmetro isolado; assim, atualmente não existem métodos padronizados para medir o estado de estresse oxidativo em humanos (Elejalde 2001).

3.2 Radicais livres

Um radical livre é um átomo ou molécula com um ou mais elétrons desemparelhados no último orbital, capaz de reagir com múltiplas biomoléculas por meio de oxidação. (Sánchez Valle et al 2013).

Os RLs são produzidos em quantidade durante as reações imunes no reparo de tecidos danificados e na síntese de trifosfato de adenosina. Ser fumante e estar exposto a determinados poluentes ou pesticidas, assim como o uso de determinados medicamentos também podem induzir a formação de oxidantes. (Choukroun et al 2021).

Nos seres vivos, os radicais livres provêm principalmente do oxigênio e do nitrogênio. Esses radicais livres podem reagir quimicamente com lipídios, proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos. (Gutiérrez Salinas J et al 2014), levando a danos celulares e teciduais e, conseqüentemente, à perda de funcionalidade. FRs são conhecidos por induzir danos oxidativos e este evento é importante na fisiopatologia de várias doenças humanas (Martínez Lazcano et al 2010).

O elétron desemparelhado que um radical livre apresenta lhe confere alto poder oxidante ou redutor e faz com que ele reaja imediatamente para alcançar maior estabilidade química. Essa estabilidade química é alcançada por um dos seguintes mecanismos: a) roubo de um átomo de hidrogênio de outra molécula; b) ligar-se quimicamente a outra molécula; c) combinam-se reciprocamente com outro radical livre e ambos alcançam estabilidade química. (Gutiérrez Salinas J. et al 2014).

A partir desta molécula, são formadas moléculas mais reativas conhecidas como espécies reativas de oxigênio (EROS), como superóxido (O_2^-), hidroxila (OH^-) e peróxido de hidrogênio. Devido à sua função primária de produção de energia química, a mitocôndria é considerada a maior produtora de EROs. As EROS regulam diversos processos celulares, no caso dos mamíferos são a secreção e ação da insulina, a produção de hormônios de crescimento, citocinas (comunicação entre as células), a ligação das proteínas G aos seus receptores, fatores de transcrição, regulação de transportadores e íons canais, para citar alguns. No entanto, os EROs também são prejudiciais aos organismos quando produzidos em grandes quantidades, danificando os constituintes celulares e induzindo a morte celular. (Macedo Márquez A. 2012).

Altos níveis de substâncias reativas de oxigênio podem danificar proteínas, lipídios e DNA, desencadeando estresse oxidativo e matando células. (Glasauer A. et al 2013).

O dano oxidativo a biomacromoléculas tem demonstrado desempenhar um papel ativo na etiologia de uma ampla variedade de doenças agudas e crônicas. (DeBoer J et al 2002).

Isso desempenha um papel central na aceleração do processo de envelhecimento. (Sardaro N et al 2019)

Uma produção aberrante de radicais livres está envolvida em várias patologias como câncer, artrite, doenças cardiovasculares e doenças autoimunes e pode induzir doenças autoimunes incontroláveis. (Ko H et al 2005), (Franco R et al 2007)

Doenças como Alzheimer e Parkinson podem se desenvolver devido às reações dos radicais livres com os neurônios no cérebro. (Lean JM et al 2005), (Naka K et al 2008).

Tanto o tabagismo quanto o diabetes são doenças redox e, nessas condições, acumulam-se altas concentrações de oxidantes. Esses oxidantes levam ao desenvolvimento de muitas complicações e falhas dos mecanismos biológicos. Por exemplo, fumar em contato com os pulmões ou tecidos orais degrada os antioxidantes. (Bellanti F et al 2013).

Altos níveis de oxidantes são produzidos durante um processo inflamatório ou hipóxia crônica. Quando tecidos ou ossos são expostos à pressão, tornam-se hipóxicos, perdendo vascularização. (Chandi C. 2015). Por outro lado, quando uma pressão insuficiente é exercida sobre o osso, ou seja, falta de atividade mecânica, a produção de oxidantes também aumenta, levando à perda óssea. (Mammoto A et al 2009).

Existem vários antioxidantes naturais à base de tiol (principalmente glutatona) ou compostos sem tiol, como polifenóis, vitaminas e várias enzimas. (Choukroun E. 2021).

3.2.1 Origem da produção de radicais livres

Os radicais livres podem vir de fontes metabólicas endógenas ou do estresse oxidativo externo.

A. Fontes Endógenas

A mitocôndria é a principal produtora de espécies reativas de oxigênio durante os processos oxidativos normais do metabolismo, principalmente através das reações de oxidação-redução que ocorrem nos complexos de transferência de elétrons e que têm o oxigênio como último acceptor de elétrons. (Macedo M, A. 2012).

O metabolismo oxidativo ocorre na mitocôndria, conhecida como a organela mais importante na produção de ATP, uma molécula essencial para o corpo, pois libera a energia necessária para os diferentes processos vital.

A mitocôndria é considerada a principal fonte de radicais livres, pois quando ocorre o metabolismo oxidativo ocorre a redução tetraeletrônica do oxigênio com consumo de 95 a 98% deste elemento. Os 2-5% restantes de oxigênio têm tendência a receber um elétron de cada vez, redução de monoelétrons, formando durante essas reações uma série de intermediários tóxicos: espécies reativas de oxigênio. (Constance et al 2012).

Os oxidantes, embora quimicamente muito instáveis e altamente tóxicos para as células, são produzidos dentro das células em condições normais. Estima-se que 5% de todo o oxigênio que consumimos nos estágios finais do metabolismo oxidativo segue a chamada via univalente. Vários dos metabólitos intermediários que são gerados são radicais livres. Portanto, o metabolismo normal é uma fonte de radicais livres. A segunda fonte de radicais livres também é endógena e é constituída pelo metabolismo dos fagócitos (neutrófilos e macrófagos). Estes são dotados de várias enzimas líticas (proteases, lipases, nucleases), além de vias metabólicas (mieloperoxidase no caso dos neutrófilos) que geram várias espécies químicas agressivas (peróxido de hidrogênio, superóxido e radicais hidroxila). (Paredes et al 2018).

No entanto, os RLs não são formados apenas endogenamente. Existem outros fatores ou fontes que favorecem a formação de radicais livres, como; exposição a raios X, ozônio, tabaco, poluentes do ar e produtos químicos industriais, além de certos medicamentos, que promovem o aumento da produção de EROs (Constanza et al 2012).

B. Fontes Exógenas

Das fontes exógenas de RL, o tabagismo é uma das mais importantes. A fumaça do tabaco é uma mistura de substâncias entre as quais se destacam os óxidos de nitrogênio e enxofre. Outros componentes da fumaça do tabaco podem interagir com o citocromo P450 e com o catabolismo de ácido araquidônico e flavonas. Os óxidos de nitrogênio também podem vir da poluição atmosférica. Os hidrocarbonetos presentes na poluição ambiental também constituem uma fonte significativa de RL. O ozônio (O₃) é um ERO dotado de um extraordinário poder oxidante. Pode vir da ação fotoquímica da radiação eletromagnética sobre o oxigênio, dos campos elétricos ou

da combustão de combustíveis. Uma concentração muito alta de oxigênio (O₂) também pode levar à sobrecarga de ROS. Assim, quando a concentração de O₂ no ar inspirado ultrapassa 30-40%, as defesas antioxidantes começam a falhar. Uma concentração de 100% é altamente tóxica e geralmente só resiste, sem lesão, por alguns minutos. (Paredes et al 2018).

3.2.2 Sistemas de proteção contra radicais livres

Para neutralizar o efeito nocivo do RF, os organismos aeróbicos possuem sistemas de defesa antioxidantes, que incluem moléculas, enzimas e depuradores químicos que previnem o dano oxidativo. As enzimas AOX constituem a primeira linha de defesa celular contra danos oxidativos, que eliminam O₂⁻ e H₂O₂. Além destes, existe uma segunda linha de defesa composta por moléculas não enzimáticas que atuam sobre os radicais livres. Os antioxidantes podem ser agrupados de acordo com sua natureza química e modo de ação. (Sánchez Valle et al 2013).

3.3 Estado Biológico Associado ao Estresse Oxidativo

O colesterol e a vitamina D têm grande influência no metabolismo ósseo e tecidual. (Choukroun J. et al 2014). Fumantes e pacientes com doenças inflamatórias, como doenças autoimunes, obesidade, diabetes ou infectados pelo HIV, apresentam alto nível de citocinas, desencadeando o Estresse Oxidativo. (Choukroun E. et al 2021).

3.3.1 Hipercolesterolemia

O colesterol é um lipídio presente nas membranas celulares, transportado por dois tipos de lipoproteínas: HDL (lipoproteína de alta densidade) e LDL (lipoproteína de baixa densidade). O HDL é considerado o bom colesterol devido às suas propriedades antioxidantes. Por outro lado, o colesterol LDL é um dos componentes mais oxidantes do corpo humano, razão pela qual é chamado de colesterol ruim. Isso tem efeitos sobre a arteriosclerose e sua ação oxidativa nas células ósseas foi

comprovada: um alto nível de colesterol LDL induz a apoptose osteoblástica (Brodeur et al. 2008).

Um aumento no número de osteoclastos e inibição da atividade osteoblástica, bem como uma diminuição na remodelação óssea, foram observados em um estudo em ratos hiperlipidêmicos (Krieger 1998).

Em outros estudos, níveis elevados de colesterol causaram um desequilíbrio no processo de remodelação, uma redução na massa óssea devido ao aumento da atividade e diferenciação dos osteoclastos (Luegmayr et al 2004).

Os níveis de colesterol são bons indicadores da saúde óssea de um paciente. Níveis de LDL acima de 1,40mg/L terão um impacto negativo no metabolismo ósseo, assim o osso ficará mais gorduroso e poderá assumir uma coloração amarelada e perder parte de seu potencial osteogênico (Mandal 2015).

Recentemente, foi demonstrado que a LDL oxidada também induz a morte celular por apoptose de células osteoblásticas (Klein et al 2003).

Qual é o papel do HDL? Vários antioxidantes transportados pelo HDL podem interromper a cascata de eventos que levam à oxidação do LDL (Navad et al 2004).

Outra propriedade importante é a capacidade de inibir a morte celular induzida pela oxidação do LDL. Em particular, foi relatado que o HDL inibe a apoptose de células monocíticas induzindo o efluxo de colesterol e, assim, prevenindo o acúmulo de colesterol causado pela presença de LDL oxidado. O HDL deve ser considerado um protetor das células ósseas. (Jiang P et al 2006).

TABELA 1

| | Lipoprotein values* | |
|-------------------|---------------------|----------------|
| Cholesterol total | | <2 g/L |
| Triglycerides | <2 g/L | |
| LDL cholesterol | Men <1.6 g/L | Women <1.5 g/L |
| HDL cholesterol | >0.35 g/L | |

*HDL indica high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein

3.3.2 Deficiência de vitamina D

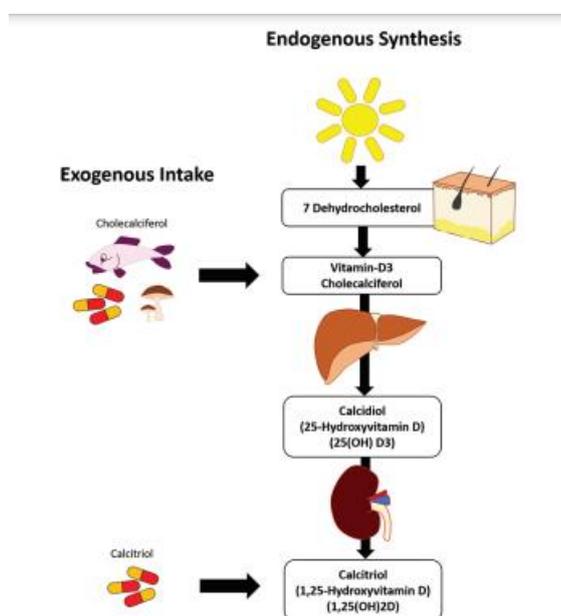
A vitamina D é encontrada na natureza em duas formas: ergocalciferol ou vitamina D₂ e colecalciferol ou vitamina D₃. Ambos chegam ao fígado ligados à proteína transportadora de vitamina D (Zanuy et al 2007), que está presente em diferentes tipos de células: osso, pele, intestino, sistema imunológico, ovários, explicando assim as inúmeras disfunções associadas à sua deficiência (Galesanu C et al 2015).

O composto relacionado mais importante da vitamina D é a vitamina D₃ (colecalciferol). A vitamina D é um hormônio esteroide que é adquirido através da dieta ou sintetizado na pele a partir do colesterol quando a exposição ao sol (luz ultravioleta) é adequada. O colesterol é convertido em pré-vitamina D₃ e então isomerizado em Vit. D₃. Após a ligação à proteína transportadora da vitamina D, a vitamina D₃ é transportada para o fígado onde é enzimaticamente hidroxilada pelo CYP27A1, gerando 25-hidroxivitamina D₃ (calcidiol ou 25OHD₃) (Lehmann B. 2005), que é o metabólito mais suficiente da vitamina D.

O próximo passo da transformação ocorre no rim, onde o calcidiol (25-OHD₃) é convertido na forma ativa da vitamina D, Calcitriol (1,25-diidroxicolecalciferol). O calcitriol serve como fator de transcrição gênica para proteínas alvo e, portanto, pertence a uma ampla gama de hormônios. Portanto, a vitamina D é considerada um pré-hormônio em vez de uma vitamina. (Rusińska A. et al 2018).

Para manter a saúde óssea e a integridade do sistema imunológico e muscular do indivíduo, é essencial atingir níveis adequados de 25(OH) vitamina D. A principal fonte

de vitamina D é a pele após a exposição solar (pela conversão de 7 - desidrocolesterol, da família do colesterol). Muito poucos alimentos contêm naturalmente vitamina D, como óleos de peixe (mais na natureza do que peixes de viveiro), óleo de fígado de bacalhau, cereais, soja, etc. Em alguns países, especialmente na América do Norte e Norte da Europa, muitos produtos são enriquecidos com vitamina D, como leite, manteiga, iogurte, etc. A vitamina D também é encontrada em suplementos alimentares. (Kennel KA et al 2010), (Zanuy et al 2007). sistema imune, ovários, explicando así las numerosas disfunciones asociadas a su deficiencia (Galesanu c et al 2015).



FIGO. 2 Ilustração esquemática da síntese endógena e ativação exógena de Vit. D

A vitamina D é um dos principais hormônios do metabolismo do Fósforo Cálcio. Sem ele, apenas 10% do cálcio e 60% do fósforo são absorvidos (Holick MF 2007).

No osso, a vitamina D estimula a atividade dos osteoclastos e aumenta a produção de proteínas da matriz extracelular pelos osteoblastos. A vitamina D também estimula a absorção intestinal de cálcio e inibe a síntese e secreção do hormônio da paratireóide. (DeLuca HF 1988), (Dusso AS 2005).

Nos casos de deficiência de vitamina D, a secreção do paratormônio (PTH) é aumentada, o que aumenta a atividade osteoclástica e, portanto, a reabsorção óssea.

É também um fator chave na imunidade: A defesa dos microrganismos é organizada em torno das células imunes com a produção de "antibióticos humanos" como defensinas ou catelicidinas, mas sob condições de níveis adequados de vitamina D (Liu PT 2006).

Está relacionado ao metabolismo da glicose: uma dieta pobre em vitamina D pode danificar cientificamente as proteínas cerebrais, promovendo o declínio cognitivo e a ocorrência de Parkinson e Alzheimer em pacientes de meia-idade. (Keeney JT et al 2015).

A deficiência de vitamina D pode resultar da ingestão inadequada de alimentos, juntamente com a má exposição ao sol. A deficiência de vitamina D nestes pacientes está associada à remodelação óssea catabólica e sua principal consequência é a ocorrência de fraturas osteoporóticas (Holick M. 2007).

Os estudos de Alkalay et al mostram uma cicatrização de fratura prejudicada associada à deficiência de vitamina D (Alkalay D et al 1989).

A deficiência de vitamina D aumenta o risco de periodontite através de uma maior expressão de RANK L, responsável pela atividade osteoclástica, (Jones G 2008), (Holick MF 2008), mas também uma diminuição na densidade óssea (Maier GS 2013). A deficiência de vitamina D também aumentaria a perda dentária, ligada ao metabolismo ósseo (Sandrine Bertrais S 2004) e à baixa resistência à infecção.

No campo da implantodontia, a vitamina D parece ser um fator chave, melhorando a osseointegração, dada por via local (Zhan et al 2014) ou sistêmica (Schroth RJ et al 2016), melhorando a defesa contra infecções, bem como durante enxertos ósseos.

Esses resultados suportam o papel controlador do hormônio esteróide na regeneração óssea. A osseointegração de implantes dentários também depende da regeneração óssea, estudos em ratos mostram redução da formação óssea peri-implantar na presença de deficiência de vitamina D. (Kelly J. Et al 2009).

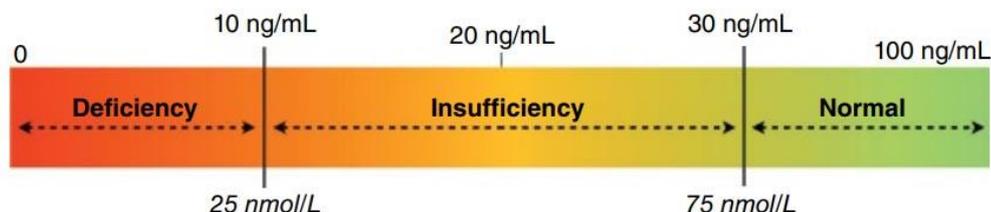
Dvorak G et al em 2012, em estudo em ratas ovariectomizadas, encontraram impacto negativo na formação de osso cortical periimplantar diante da deficiência de vitamina D, que pode ser compensada com uma dieta rica em vitamina D.

A deficiência de vitamina D também está implicada em várias doenças, como diabetes, pressão alta, doenças cardiovasculares e muitos tipos de câncer. Também está

associada a distúrbios alérgicos e desregulação do sistema imunológico. (Dusso AS. Et al 2005).

Toda cirurgia gera estresse oxidativo, o que causa um aumento no consumo de vitamina D. Isso pode explicar porque alguns pacientes testados logo após a cirurgia, apresentam um nível pós-operatório menor de vitamina D. Se adicionarmos hipercolesterolemia a isso, isso aumentará a oxidação estresse. Por esta razão, a suplementação elevada deve ser considerada para obter um nível superior a 30 ng/ml. Estudos estão tentando mostrar se um nível superior a 50ng/ml seria mais apropriado. Os primeiros resultados mostram uma melhora nos resultados cirúrgicos, principalmente na cirurgia oncológica. (Choukroun E et al 2016).

Choukroun Elisa et al 2016, em um estudo avaliaram os níveis de colesterol (LDL e HDL) em pacientes em consulta para colocação de implantes. Entre os pacientes com deficiência de vitamina D, 44,6% apresentaram níveis elevados de LDL (>1,4g/L). Este estudo confirmou que esses dois fatores, vitamina D e colesterol LDL, estão ligados. Ambos têm um impacto no metabolismo ósseo. A baixa vitamina D e o colesterol LDL elevado aumentam o nível inflamatório e, portanto, a osteoclastogênese e a reabsorção óssea. Além disso, ao tratar o colesterol com estatinas, descobriu-se que os níveis de vitamina D eram mais altos, fazendo parecer que esses dois fatores principais estão interligados e tratar um está melhorando o outro. (Choukroun E et al 2016).



FIGO. 3 CONSENSO SOBRE NÍVEIS DE VITAMINA D

OS RESULTADOS DOS TESTES DE LABORATÓRIO SÃO EXPRESSOS EM ng/ml ou nmol/L

3.3.2.1 Ações Fisiológicas da Vitamina D

As ações da vitamina D são múltiplas. Atua através do receptor específico pertencente à superfamília dos receptores nucleares hormonais (VDR). A principal ação da vitamina D é aumentar a absorção intestinal de cálcio e fósforo. No osso, a vitamina D estimula diretamente a diferenciação dos osteoblastos e a produção de proteínas de ligação ao cálcio do osso, como osteocalcina e osteopontina, por ligação ao receptor VDR. Atuando também nos osteoblastos, induz a produção de citocinas e fatores de crescimento, que estimulam a atividade e a formação de osteoclastos. Além disso, promove a diferenciação dos condrócitos. Em suma, devido a todas essas ações, a vitamina D aumenta a atividade e o número de osteoclastos, mobilizando o cálcio ósseo. (Zanuy et al 2007).

TABELA 2

Funções da vitamina D

– Mantém a concentração de cálcio intracelular e extracelular na faixa fisiológica. Para isso:

1. Estimula a reabsorção óssea
 2. Induz a passagem de células-tronco para osteoclastos maduros
 3. Aumenta a absorção intestinal de cálcio
 4. Aumenta a síntese de proteína transportadora de cálcio intestinal
 5. Aumenta a absorção intestinal de fósforo
 6. Aumenta a reabsorção renal de cálcio e fósforo
- Atua como agente antiproliferativo em culturas de células tumorais:
1. Induz sua diferenciação
 2. Aumenta a apoptose das linhas de câncer
- Atua no sistema imunológico:
1. Induz a diferenciação de monócitos em macrófagos
 2. Aumenta a taxa de fagocitose
 3. Aumenta a produção de enzimas lisossômicas
 4. Diminui a produção de interleucina (IL) 2
 5. Aumenta IL 10
- Inibe a proliferação e diferenciação dos queratinócitos da pele
- Reduz a atividade da renina plasmática e os níveis de angiotensina II
-

3.3.2.2 Medição das concentrações séricas de Vitamina D

A vitamina D (25-hidroxivitamina D(25(OH)D)) é uma molécula lipofílica. À circular no sangue, aproximadamente 80% está ligado à sua proteína transportadora. Outros 10-15% da vitamina D são transportados pela proteína transportadora de albumina. Apenas uma pequena parte da vitamina D circula livremente no sangue e, portanto, proporciona uma maior disponibilidade para as células. A concentração sérica de 25(OH)D é o indicador mais confiável para avaliar o estado da vitamina D. No entanto, a medição de 25(OH)D livre é tecnicamente bastante difícil devido à sua baixa concentração e à limitação dos métodos. teste disponível (Bikle D et al. 2016). Esse aspecto ainda é um tema de discussão em pesquisas. Na prática clínica de rotina, a concentração sérica total de 25(OH)D é medida para avaliar o nível de vitamina D. (Giustina A. 2020).

Instituições conhecidas estabeleceram um consenso sobre o valor mínimo: média de 30ng/ml. Abaixo de 10-15 ng/ml, o termo usado é deficiência grave. Entre eles falamos de deficiência. Para algumas patologias como o câncer, o valor mínimo exigido deve ser em média 50 ng/ml. (Glendenning P et al 2015).

Por outro lado, a intoxicação por vitamina D é um fenômeno muito raro, pois é necessário um valor muito alto, de 150 a 250 ng/ml de acordo com diferentes estudos, mas graças à ação do rim, que limita sua produção. . A toxicidade da vitamina D aparece após a ingestão prolongada de altas doses (mais de 10.000 UI por dia). (Nakamichi et al 2015).

TABELA 3

| Serum 25(OH) vitamin D levels | |
|-------------------------------|-------------|
| Deficiency | <10 ng/mL |
| Insufficiency | 10–30 ng/mL |
| Optimal | >30 ng/mL |

3.3.2.3 Gestão dos Níveis de Vitamina D

Antes da cirurgia, todos os pacientes com fatores de risco ou consequências da deficiência de vitamina D (como periodontite crônica, infecções crônicas, alergias...) devem ser testados. Este teste é importante antes da colocação do implante ou antes do enxerto ósseo. Como visto em vários estudos, a idade não é importante, adultos jovens também podem ser deficientes. Os idosos são sempre considerados deficientes, por isso os exames laboratoriais são importantes para regular a suplementação. (Choukroun et al 2016).

Entre os elementos que sugerem a deficiência temos:

Indivíduos; Idade, obesidade, gravidez.

Clínicos; Dores musculares e esqueléticas inespecíficas, fraturas espontâneas, doença renal crônica, cansaço, tabagismo e etilismo, depressão.

Radiológico; Densidade óssea diminuída.

Biológico; Aumento do hormônio da paratireoide (PTH) e hipocalcemia.

A ingestão diária de vitamina D do corpo é de cerca de 2.000 a 4.000 UI. Tiros diários podem compensar isso. Para pessoas saudáveis, o suplemento usual é entre 800 a 1.200 UI por dia, ou 50.000 UI por mês, sem risco de toxicidade. Pessoas em risco devem receber doses mais altas. (Choukroun et al 2016).

É evidente que a vitamina D é um fator chave na homeostase óssea e periodontal. A disfunção do metabolismo do colesterol está frequentemente associada (quase uma em cada duas). A recomendação do check-up pré-operatório parece óbvia, pois o diagnóstico da deficiência de vitamina D levará ao tratamento ao longo da vida para manter a melhor remodelação óssea. Acreditamos que a suplementação pré-operatória deva elevar a meta de 50ng/ml para obter maior proteção durante o tempo cirúrgico. Verificar tanto a vitamina D quanto o colesterol LDL não é errado, pois seu metabolismo está ligado e o colesterol LDL também é um fator em altos níveis de inflamação e saúde óssea prejudicada (Choukroun et al 2016).

3.3.3 Diabetes

O diabetes é uma doença inflamatória crônica (Liu et al 2019), na qual há um aumento na produção de RL de oxigênio e nitrogênio, fundamentalmente, pela qual a hiperglicemia crônica manifestada pelos indivíduos afetados é essencialmente responsável. , sobretudo, não têm um controle metabólico ideal, e isso também é acompanhado por uma diminuição das defesas antioxidantes naturais. (Hernández et al 2011), (Karam et al 2017).

O desequilíbrio entre EROs e antioxidantes é um importante elemento patogênico da resistência à insulina, pois durante o estado de estresse oxidativo as vias de sinalização mediadas por esse hormônio não são adequadamente estimuladas. Assim, também foi comprovado que existe uma correlação entre o nível de controle metabólico e o grau de gravidade do estresse oxidativo em indivíduos diabéticos (Al-Dallen SM et al 2004).

3.3.4 Fumar

Fumar pode aumentar o estresse oxidativo não apenas pela produção de radicais livres, mas também pela interrupção dos sistemas de defesa antioxidante (Birgul Isik et al 2007).

O aumento da carga oxidante decorre do fato de que o tabagismo contém cerca de 10 a 15 radicais livres, bem como do aumento de radicais livres liberados por leucócitos e macrófagos. O resultado final do tabagismo e da inflamação dos neutrófilos é um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes (Birgul Isik et al 2007).

3.3 Ansiedade e Estresse Oxidativo

A ansiedade é um fator de estresse importante. Estudos realizados nos últimos anos sugeriram que o comportamento ansioso pode aumentar o estresse oxidativo, reduzindo as defesas oxidativas e aumentando o dano tecidual oxidativo. Evidentemente, o número de complicações pós-operatórias aumenta drasticamente em pacientes ansiosos e deprimidos (Black et al. 2017), (Wang et al. 2017).

A maneira mais fácil de reduzir esse estresse oxidativo e seus efeitos nos resultados cirúrgicos é realizar sedação pré e pós-operatória, por via oral ou intravenosa. O objetivo é ajudar os pacientes a enfrentar a cirurgia com maior serenidade. Os sedativos orais mais usados são os benzodiazepínicos ou anti-histamínicos. A sedação deve ser continuada por alguns dias após a operação e repouso no leito, se necessário. Como o estresse oxidativo está intimamente relacionado ao sistema imunológico-inflamatório, a constatação de que os marcadores de estresse oxidativo são influenciados pelo uso de antidepressivos está de acordo com relatos de efeitos anti-inflamatórios do tratamento antidepressivo, que foram descritos em metanálises de estudos de intervenção. (Choukroun J et al 2020)

Os mecanismos precisos pelos quais os antidepressivos podem exercer ação anti-inflamatória e antioxidante não são completamente compreendidos. Existem várias vias possíveis através das quais os antidepressivos podem reduzir o dano oxidativo. Os antidepressivos podem reabastecer e/ou reativar os níveis de antioxidantes. Níveis aumentados de mRNA de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase, foram demonstrados após o tratamento com antidepressivos (Schmidt et al 2008).

Brignardello em 2017 descobriu que pacientes com altos níveis de ansiedade apresentavam altos níveis de dor cirúrgica antecipada e dor pós-operatória. É evidente que um alto nível de ansiedade transforma o processo cirúrgico em uma situação de alto estresse, podendo inclusive afetar a busca por atendimento médico, o comportamento e até a evasão do tratamento (Wang et al 2017).

3.3 Anestesia Local e Isquemia

A Anestesia Local é uma solução ácida, a articaína é a molécula mais utilizada na cirurgia oral, possui pH de aproximadamente 3,4, isso explica a dor gerada pela injeção devido a sua acidez. 97% do cartucho é ionizado, sendo esta fração inativa. Apenas a fração não ionizada restante (3%) é a parte ativa da anestesia. Após a administração, o pH da solução é tamponado pelos tecidos, que são neutros. Quando o pH aumenta, a ionização diminui e a fração não ionizada começa a predominar e, portanto, a anestesia torna-se profunda. É a condição obrigatória para que a anestesia seja bem-sucedida. Quando o ambiente é ácido (por exemplo, presença de infecção, extrações múltiplas), o tamponamento tecidual diminui e, portanto, a fração não ionizada aumenta ligeiramente. Sob essas condições, o efeito profundo da anestesia é difícil de alcançar. Injeções repetidas de anestesia causarão mais acidez e mais vasoconstrição seguida de isquemia, resultando em estresse oxidativo óbvio. Isso pode explicar parcialmente a necrose após múltiplas injeções. A solução para isso é aumentar o pH local injetando uma solução alcalina como bicarbonato de sódio isotônico (1,4%). Trata-se de uma solução fisiológica com bicarbonato, com pH em torno de 10. O volume injetado de bicarbonato de sódio deve ser semelhante ao do anestésico utilizado. Esta é a maneira mais simples de obter fração ativa suficiente e anestesia rápida e profunda. (Choukroun E et al 2020).



FIG. 4 SUPLEMENTO ALIMENTAR DE VITAMINA D3

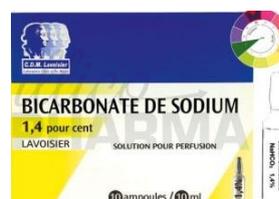


FIG. 5 Bicarbonato de sódio isotônico 1,4% pH=10

3.3 Cirurgia e Estresse Oxidativo

3.6.1 Origem da Inflamação

Após o mesmo tipo de cirurgia, os pacientes respondem e incham de forma diferente. Essa variável resposta inflamatória ainda não foi explicada, mas muitas vezes é atribuída à invasividade. A inflamação faz parte de uma forma muito básica de resposta imune: a inflamação aguda é uma resposta inflamatória de curto prazo a uma lesão no corpo. O edema subsequente é causado por um aumento da permeabilidade capilar. Na verdade, a resposta inflamatória tecidual advém principalmente da contaminação, da respiração do paciente durante a cirurgia e do contato dos instrumentos com a saliva. Conseqüentemente, a cirurgia está necessariamente contaminada. Essa contaminação foi demonstrada por tomografia computadorizada uma semana após a mamoplastia de aumento. A presença de bolhas de gás é evidência de contaminação por bactérias anaeróbicas (Choukroun 2008).

As complicações infecciosas são eventos dramáticos, mas sua frequência permanece desconhecida, devido à falta de estudos de referência na literatura. (Esposito et al 2001)

Podem ocorrer com frequência de 2 a 7%, muitas vezes levando à remoção do tecido enxertado, aumentando assim o risco de desenvolvimento de sítios necróticos e infecciosos. Para prevenir o risco, muitos antibióticos foram tentados localmente (Lindeboom et al 2003) ou sistemicamente. (Beardmore AA et al 2005). No entanto, sempre foi difícil enfatizar o verdadeiro efeito desses antibióticos na cicatrização de enxertos ósseos. Além disso, os antibióticos testados oferecem um espectro bastante amplo, enquanto possíveis infecções ósseas seriam mais logicamente originárias de bactérias anaeróbicas, que são particularmente sensíveis ao metronidazol (Miyake Y et al 1995).

Deve-se utilizar uma pequena dose de pó de metronidazol puro, misturado ao enxerto ósseo, a fim de reduzir sua contaminação ao entrar na cavidade oral. Esta é uma maneira simples e eficiente de reduzir o inchaço e a inflamação pós-operatórios. Este

protocolo é amplamente utilizado em todos os procedimentos de enxerto, não apenas no aumento do seio. (Choukroun et al 2020).

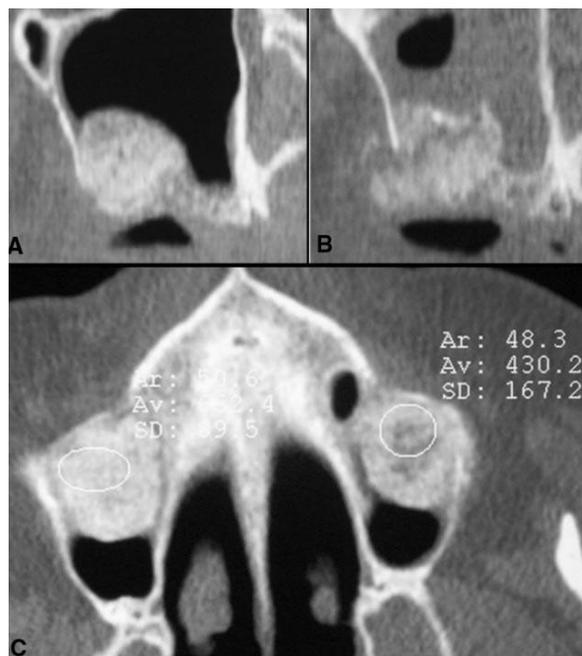


FIG. 6

A e B 10 dias após a cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar bilateral. Em A o enxerto parece homogêneo com Metronidazol, mas não homogêneo em B e C sem Metronidazol (Choukroun et al 2008)

3.6.2 Origem da isquemia

Qualquer pressão na matriz extracelular retarda a angiogênese e leva à perda de vascularização. A angiogênese e o suprimento sanguíneo dependem da elasticidade da matriz extracelular (Mammoto et al 2009). Em outras palavras, a pressão mata o suprimento sanguíneo e facilita o estresse oxidativo e a reabsorção tecidual. A pressão pode ser traduzida em uma força positiva, também chamada de pressão mecânica ou força negativa que é tensão. Do ponto de vista clínico, é preferível prevenir essas complicações do que tratá-las posteriormente (Choukroun et al 2020).

Quando o retalho é levantado, torna-se móvel e corta o suprimento de sangue, causando perda óssea. A mobilidade cria tensão que desaparece quando ocorre a reinserção do periodonto. Demora de 4 a 6 semanas para conseguir a recolocação adequada do periodonto. (Sclafani P. et al 2003)

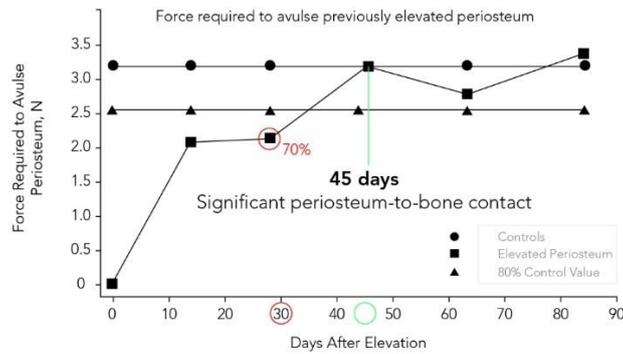


TABELA 4 Tempo necessário para recolocação do periodonto

(Sclafani P. et al 2003)

A. Tensão

Sabe-se que é o maior fator de insucessos pós-operatórios. Cada retalho bucal torna-se móvel e potencialmente móvel pelos músculos. (ao falar, sorrir, bocejar, tossir...). O tecido sofrerá uma tensão permanente, gerando isquemia para que a reinserção do perióstio seja alterada. Para reduzir ao máximo a mobilidade do retalho, deve ser realizada uma sutura em colchão horizontal profunda, chamada de sutura em colchão apical. Pelo menos 1 a 1,5 cm da borda. Em seguida, uma sutura contínua ou interrompida deve ser usada para unir as bordas. Desta forma, obtemos tensão zero. (Choukroun et al 2020)

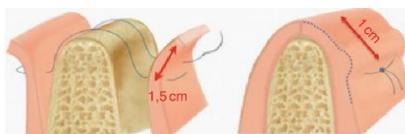


FIG. 7 Técnica de sutura em colchão apical (horizontal)



FIG. 8 Sutura de colchão apical

A. Pressão

Após a cirurgia de aumento ósseo, o retalho aplica pressão contínua no osso que cobre, o que pode causar perda de vascularização. Para evitar isso, todas as técnicas devem proteger o enxerto da pressão do retalho usando malha de titânio, membranas de titânio, placas ósseas corticais e parafusos de tenda. A posição da tela ou dos parafusos decidirá o volume final do enxerto. A pressão do flap parará neste nível. (Choukroun et al 2020)

Uma vez colocado o implante, ocorre perda óssea marginal quando o espaço necessário para estabelecer a largura biológica (2mm da crista óssea) é invadido pela restauração protética, na presença de mucosa fina e espessa. Ao reduzir o espaço protético, há pressão sobre os tecidos moles, perda de vascularização e perda óssea marginal. Isso explica por que os implantes de plataforma trocada com pilares curtos têm maior perda óssea marginal do que implantes idênticos com pilares longos (Spinato S et al 2019).

3.3.3 Sutura

Os materiais de sutura comportam-se como corpos estranhos no interior da ferida, induzindo uma reação inflamatória que, dependendo das características do fio de sutura, pode terminar em absorção ou eliminação para o exterior. Se o número desses corpos estranhos for excessivo, a reação inflamatória pode afetar a cicatrização de feridas, o que pode levar à infecção. As suturas utilizadas são absorvíveis e não absorvíveis (Siervo S 2008).

Se produzirem tensão na ferida, diminuem a microcirculação e o suprimento de oxigênio; por esta razão, é absolutamente necessário ter um conhecimento profundo e detalhado das propriedades físicas, químicas e técnicas dos materiais de sutura. Embora não haja material adequado para todas as situações cirúrgicas, alguns se comportam melhor em diferentes feridas, pois na escolha de algumas delas deve-se

considerar a resistência, tipo e condição do tecido a ser suturado. (Servo S 2008), (Vidarte G 2001).

A sequência normal da reação tecidual tem três estágios: nos primeiros quatro dias predominam células polinucleares, linfócitos e monócitos; a partir do sétimo dia aparecem macrófagos e fibroblastos; e, após o sétimo dia, persiste tecido fibroso com inflamação crônica. Uma cápsula fibrosa se forma ao redor das suturas inabsorvíveis e a reação inflamatória é mínima; no entanto, em torno de suturas absorvíveis, a reação persiste até que seja absorvida ou removida. (Servo S 2008), (Vidarte G 2001).

O material de sutura mais utilizado é a seda preta não absorvível, seda, multifilamento natural, entrelaçada ou torcida, coberta com cera ou silicone para reduzir a capilaridade, derivada do casulo do bicho-da-seda e composta por 70% de proteínas naturais e 30% de material estranho. Apresenta desvantagens como a reação do tecido, correlacionada com o aninhamento de bactérias nos filamentos intersticiais, razão pela qual evita-se seu uso em feridas infectadas, não é suficientemente resistente, não é muito elástico e é fluido. Portanto, devido à sua reação inflamatória, seu uso em tecidos infectados não é bom. As vantagens de seu uso incluem flexibilidade, boas condições de nó, manobrabilidade e baixo custo. (Meyle J. 2006), (Somerville, NJ 2004), (Tabanella G 2004).

O ácido poliglicólico (PGA) é um polímero termoplástico biodegradável e é o membro mais simples da família dos poliésteres alifáticos lineares. O PGA é um multifilamento entrelaçado e pode apresentar-se na forma revestida, revestida e não revestida. O revestimento permite obter uma estrutura pseudo-monofilamentar que reduz a capilaridade e aumenta o deslizamento, mas facilita a dissolução do nó. Apresenta uma reabsorção lenta, que se inicia após 10-15 dias, que se completará em 90 a 180 dias. As fibras de PGA são caracterizadas por uma alta resistência à tração, aproximadamente 7 GPa. (Servo S 2008), (Vidarte G 2001), (Somerville, NJ 2004).

Polyglactin 910 combina partes iguais de copolímero de lactídeo, glicolídeo e estearato de cálcio em seu revestimento. O resultado é um lubrificante absorvível, aderente e sem derramamento. Possuem fácil passagem pelo tecido, colocação precisa do nó, suavidade ao abaixar o nó e menor tendência a aprisionar o tecido. Aos 14 dias pós-implantação, permanece aproximadamente 65% da resistência à tração e aos 21 dias, 40% no calibre 6-0 e maior e 10% aos 35 dias. A absorção é mínima

até o dia 40 e é essencialmente completa entre os dias 56 e 70 por hidrólise. Eles causam apenas uma leve reação tecidual durante a absorção. Está disponível em fios trançados tingidos de roxo para aumentar sua visibilidade no tecido ou não tingidos. Nome comercial: Vicril. (Meyle J. 2006), (Somerville, NJ 2004).

Ácido Poliglicólico (PGA)/Policaprolactona (PCL) poliéster biodegradável, sutura de copolímero onde estudos prévios de propriedades físicas e mecânicas mostram boa biocompatibilidade com tecidos moles. Além de suas excelentes propriedades de manuseio, com menor resistência na passagem pelo tecido. É recomendado para toda a aproximação de tecidos moles, cirurgia oral ou vesical e para sutura subcutânea. (Mohammed A. El-Bakary et al 2019).



FIG. 9 PGA/PCL Suture, reabsorbible en 4 semanas

Wallace et al (1970) referem que a reação tecidual aos materiais de sutura utilizados na cavidade oral não foi estudada, frequentemente e com base em eventos reais parece incompleta e ao mesmo tempo complicada. Alguns estudos relatam que a seda causa maior intensidade e resposta inflamatória gengival prolongada da mucosa oral do que os materiais sintéticos.

Lilly et al (1972) observam que as suturas multifilamentares produzem uma reação inflamatória maior do que as suturas monofilamentares. Vicryl e polipropileno induzem menos reação inflamatória do que a seda preta.

Postlethwait R. et al (1975) relataram que suturas sintéticas causam menos reação inflamatória do que suturas naturais.

Okamoto (1994) realizou um estudo histomorfológico comparativo suturando a mucosa oral de ratos com poliglactina 910 e ácido poliglicólico, após a extração dos incisivos. Os resultados demonstraram que ambas as classes de materiais de sutura

causam uma reação inflamatória aguda de curta duração durante os primeiros dias. O ácido poliglicólico causou maior proliferação fibroblástica e capilar do que a poliglactina 910, com um pequeno atraso na cicatrização alveolar observada com pontos de poliglactina 910. Em outro estudo do mesmo autor, verificou-se que a seda, em relação ao náilon e ao poliéster, produzia uma reação inflamatória maior durante os estágios iniciais.

Yaltirik et al (2003) em estudo in vivo utilizaram 4 diferentes materiais de sutura (categute, seda, polipropileno e vicryl) nos tecidos moles de 32 ratos, realizando as incisões suturadas por técnica padrão. Os resultados mostraram que o material de sutura vicryl produziu a reação tecidual mais suave durante o período de reparo inicial.

Leknes et al. (2005) avaliaram as reações teciduais com sutura de seda e sutura de politetrafluoretileno expandido (ePTFE) na presença e ausência de terapia anti-infecciosa. Concluiu-se que as suturas de seda foram mais suscetíveis a reações inflamatórias do que as suturas de ePTFE.

Sortino et al. (2008) verificaram que a reação inflamatória do tecido gengival é baixa para o ácido poliglicólico em comparação com a seda. No entanto, as condições da ferida, avaliadas aos 8 dias após a cirurgia, são aceitáveis em ambos os fios.

Mirković S (2010) Comparação dos parâmetros citados dos materiais Silk Black Silcona 5-0, Nylon 5-0 e Vicryl 5-0. estudados após sutura da mucosa oral revelaram que nenhum dos materiais utilizados era o ideal, no entanto, alguma vantagem poderia ser dada aos materiais sintéticos de sutura monofilamentar.

3.3 Cicatrização Óssea após a Instalação do Implante

Os implantes são colocados em osso nativo ou enxertado. Em caso de dano tecidual, inflamação e/ou infecção, a peri-implantite pode se desenvolver secundariamente. Aproximadamente 30% dos pacientes com implantes desenvolvem peri-implantite, a principal razão para a perda do implante (Berglundh T et al 2002). Nenhuma evidência foi encontrada de que uma infecção primária seja a causa da reabsorção óssea marginal. Essas complicações têm sido atribuídas a inúmeras teorias, como a

reabsorção de biomateriais, protocolos inadequados ou a influência da doença periodontal concomitante. (Albrektsson 2014)

3.7.1 Anatomia

A face é composta por ossos chatos, de diferenciação membranosa. Eles são feitos de osso trabecular, cercado por osso cortical. A vascularização vem do periósteo, através dos canais de Volkmann, que participam da organização da rede vascular entre os ósteons. Os vasos passam pelo córtex para se conectar com a rede de tecido vascular esponjoso. (Rieger, R. 2011)

O osso esponjoso é composto por trabéculas (tamanho aprox. 50 microns). São feitos de lamelas ósseas, muito resistentes (tanto quanto osso cortical) e compostos por fibras colágenas, que são orientadas de acordo com as forças afetadas. Entre as trabéculas encontra-se a medula óssea e os vasos sanguíneos. (Rieger, R. 2011)

O osso cortical é formado pela união de ósteons, uma estrutura rígida com vasos sanguíneos no centro. Os osteócitos são encerrados em sua cavidade e se comunicam entre si através de canalículos, a transmissão do estresse é operada pelo fluido. (Rieger, R. 2011)

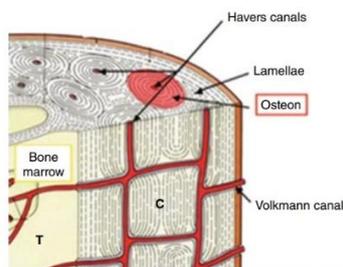


FIG. 10 ORGANIZACIÓN ÓSEA: HUESO TRABECULAR(T) Y CORTICAL(C)

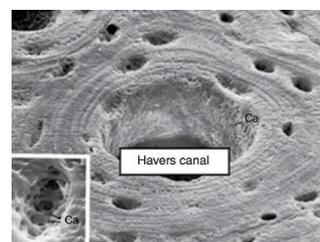


FIG.11 OSTEÓN Y CANAL DE HAVERS

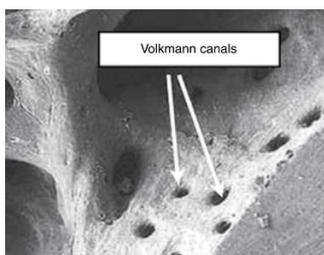


FIG. 12 CANALES DE VOLKMAN. SALIDA DE LOS VASOS
PROCEDENTES DEL PERIOSTIO HACIA EL ESPONGIOSO

3.7.2 Fisiologia

Pesquisas recentes mostraram que o estresse oxidativo pode afetar negativamente a remodelação óssea (Baek et al 2010).

Uma das principais doenças ósseas que tem sido associada ao estresse oxidativo é a osteoporose. Mudanças redox fisiológicas ocorrem durante a remodelação óssea através da ação coordenada das células ósseas (osteoclastos, osteoblastos e osteócitos). Portanto, alterações nos níveis de ROS e/ou nos sistemas antioxidantes afetam a patogênese da perda óssea. (Bai XC et al 2004).

O aumento de radicais livres nos osteoblastos inibe suas funções e causa apoptose de osteoblastos e osteócitos. (Filiare E. et al 2012). No nível molecular, níveis aumentados de oxidantes aumentam a produção do Receptor Ativador do fator nuclear Kappa B. O ligante RANKL ativa os processos moleculares do receptor extracelular quinase/fator nuclear B/fator de necrose tumoral/interleucina 6. Essa ativação promove a apoptose dos osteoblastos. e osteoclastogênese. (Lean JM et al 2003). A apoptose excessiva de osteócitos também causa um desequilíbrio em favor da osteoclastogênese e inibe a osteogênese, bem como a mineralização. Esses processos aumentam a remodelação óssea e a perda óssea. (Almeida M et al. 2007).

No entanto, foi relatado que o aumento dos níveis de oxidantes tem efeitos adversos nas células osteoclásticas, uma vez que as ROS desempenham um papel crucial na função e diferenciação dos osteoclastos. (Almeida M. et al 2009).

A remodelação óssea é um ciclo complexo que dura aproximadamente 6 meses e envolve três células principais (osteoclastos, osteoblastos, osteócitos), que em

circunstâncias normais são reguladas harmonicamente com a ajuda de citocinas, fatores de crescimento e hormônios. O estresse oxidativo ativa a diferenciação de pré-osteoclastos em osteoclastos maduros enquanto induz a apoptose de osteoblastos e osteócitos e, assim, aumenta a reabsorção óssea. (Tilg et al 2008).

A melatonina possui atividade antioxidante, anti-inflamatória e de preservação óssea. Mostra-se promissor como preventivo dos efeitos inibitórios do estresse oxidativo na osteogênese. (SooHo Lee et al 2018).

Após uma fratura óssea, células imunes, especialmente macrófagos, estão presentes no processo de cicatrização, organizando as defesas do organismo contra patógenos e desencadeando uma complexa gama de efeitos para regular a remodelação óssea. (Gudere C et al 2020).

A cicatrização óssea começa por meio de uma reação inflamatória, que é comumente a resposta dos tecidos vivos vascularizados à lesão. A inflamação é um mecanismo benéfico durante os primeiros dias. Se o processo for estendido, seu efeito positivo se reverte. (Schmidt Bleek K et al 2015).

A inflamação é promovida pela liberação de citocinas inflamatórias derivadas de leucócitos. Essas citocinas são predominantemente angiogênicas. (Okamoto K et al 2017).

A angiogênese começa e o tecido de granulação, chamado calo ósseo mole, se forma. (Masayuki et al 2019). Duas condições são necessárias para que essa cascata ocorra: que haja quantidades suficientes de antioxidantes e que os genes de reparo sejam ativados. (Martin P et al 2015).

O fator de transcrição conhecido como fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) ativa a transcrição de mais de 500 genes no genoma humano, muitos dos quais têm funções citoprotetoras. (Helou DG et al 2019).

A vitamina D é um dos principais ativadores da produção de Nrf2, através de suas vias parácrinas e autócrinas. A função anti-inflamatória da vitamina D é amplamente documentada. (Zhang M et al 2020).

A fisiologia óssea é bem conhecida, o osso está em constante remodelação. Este é essencialmente um fenômeno celular influenciado pela atividade física. O tecido ósseo precisa de um mínimo de atividade para se manter, caso contrário será reabsorvido.

Da mesma forma, se o estresse for excessivo, o equilíbrio entre aposição e reabsorção torna-se deficiente, resultando em perda óssea. (Riger 2011).

O estresse aplicado no tecido ósseo será transmitido aos osteócitos através dos fluidos contidos nos canálculos ósseos e na medula óssea. No entanto, a remodelação óssea do osso enxertado não é totalmente clara. Em relação à resistência óssea, embora o osso cortical seja tão forte quanto o osso trabecular, ele possui pequenos espaços para absorver a pressão, por isso será muito sensível ao excesso de pressão. A restauração de um suprimento sanguíneo adequado será essencial para o processo de cicatrização óssea e é a chave para o sucesso dos procedimentos de aumento ósseo. (Udagawa et al 2013). Qualquer pressão excessiva na formação desse tecido, ou em um já formado, nos dará isquemia seguida de estresse oxidativo seguido de reabsorção mais ou menos rápida (Choukroun et al 2020).

O estresse oxidativo também demonstrou aumentar o RANKL e diminuir a osteoprotegerina. A osteoprotegerina é um receptor chamariz para o RANK ao competir com o RANKL. A osteoprotegerina está relacionada aos níveis de estrogênio. (Krakauer 2009). Quando os níveis de estrogênio são baixos, a osteoprotegerina também é baixa, levando ao aumento da reabsorção óssea (Savasky et al 2018).

3.3.3 Natureza do osso enxertado

No exame histológico, o osso enxertado apresenta um tipo trabecular, mas sua estrutura e organização são totalmente diferentes. O trabeculado é mais largo que o normal e está entupido com grânulos de biomaterial, formando uma estrutura compacta. A arquitetura final mostra maior rigidez e flexibilidade reduzida. Além disso, as embarcações não seguem o padrão clássico, a rede é desorganizada (Choukroun et al 2020).

Sem o uso de biomateriais, apenas com o coágulo sanguíneo, o osso regenerado é diferente. O coágulo sanguíneo contém uma grande quantidade de fatores de crescimento em sua forma natural e em proporção biologicamente determinada, tornando-o bem-sucedido na cicatrização de feridas agudas. Em um estudo de

elevação do seio maxilar, com uma placa óssea na posição apical, uma estrutura trabecular normal foi mostrada (Scarano et al 2018).

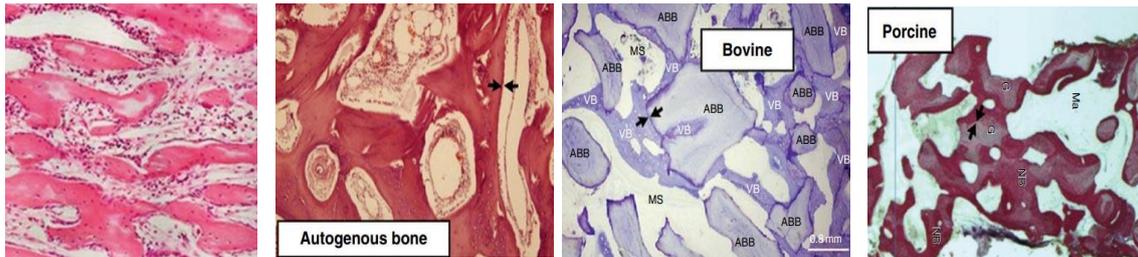


FIG. 13

HISTOLOGIA DO OSSO TRABECULADO NATIVO HISTOLOGIA APÓS INJ. HISTOLOGIA ÓSSEA AUTÓGENA APÓS XENOGRAFING BOVINO HISTOLOGIA APÓS XENOGRAFTING SUÍNO

3.3.3 Comportamento ósseo após a instalação do implante

Todos os estudos sobre o comportamento ósseo sob estresse mecânico são realizados com estimulação cíclica (como caminhar), enquanto um implante aparafusado exerce um estresse permanente e não fisiológico no osso. Tudo isso terá uma influência negativa na remodelação óssea.

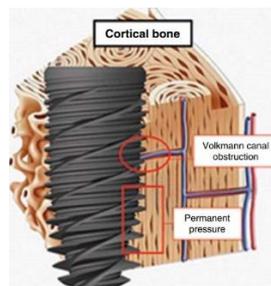


FIG. 14 A remodelação óssea diminui quando os implantes são colocados em contato com o osso cortical, estresse excessivo e perda de suprimento sanguíneo devido à obstrução dos canais de Volkmann

No osso nativo, o implante deve ser colocado dentro do osso trabecular maxilar ou mandibular. A estabilidade primária é alcançada usando um torque em um determinado valor, absorvido pelos espaços no osso trabecular. Este trauma ósseo é benéfico e levará a uma reação de cicatrização adequada. Se o implante estiver em contato com o osso cortical crestal ou vestibular, isso induzirá uma primeira isquemia óssea pelo fechamento dos canais de Volkmann e também pela pressão constante sobre o osso cortical com remodelação alterada e estresse oxidativo. Na área enxertada como mencionado anteriormente, a estrutura histológica do osso enxertado é compacta. Isso lhe confere alta rigidez, próxima à do osso cortical. A estrutura vascular é diferente do suprimento fisiológico do periósteo. Portanto, ao perfurar osso denso, a colocação subsequente do implante deve ser cuidadosa, o torque deve ser reduzido para não causar muito estresse no osso enxertado. Colocar o implante com o torque usual (35N/cm²) será um protocolo errado, pois causará trauma excessivo. Portanto, implantes carregados imediatamente em osso enxertado não são recomendados. (Choukroun et al 2020).

Sangramento significativo é interpretado como um sinal de boa vitalidade. Isso simplesmente reflete um grande número de vasos cortados pela broca. Esses vasos serão bloqueados pelo implante seguido de estresse oxidativo. Quanto mais sangue o osso, mais delicada será a colocação do implante. (Choukroun et al 2020).

Em conclusão, para reduzir a isquemia e o estresse oxidativo, os implantes devem ser colocados sem contato com o osso cortical: No osso cortical, sugere-se a sobreperfuração e/ou colocação subcrestal. O espaço criado será rapidamente preenchido com osso novo de excelente qualidade. No osso enxertado, o contato é inevitável, por isso será o menos agressivo possível, com torque reduzido. Muitos casos de peri-implantite podem ser explicados por este mecanismo: o osso é reabsorvido porque a remodelação se deteriorou. (Choukroun et al 2020).

3.3 Biomaterial e Estresse Oxidativo

O colágeno é um fator favorável para o crescimento de novos vasos sanguíneos. É o principal componente da matriz extracelular e oferece suporte mecânico e proteico para o seu desenvolvimento (Markowicz 2005), (Senger e Davis 2011), (Shamloo et al. 2012). O biomaterial deve ser escolhido de acordo com seu conteúdo de colágeno. O osso humano pode ser autógeno (60% colágeno) ou alogênico (90%). Essa diferença pode ser explicada pela técnica de preparo ósseo alogênico, os lipídios são limpos, as proteínas e o colágeno permanecem intactos e sua concentração final aumenta. O osso humano deve ser a primeira escolha. Além disso, possui a melhor compatibilidade antigênica e promove a angiogênese, uma forma de reduzir o estresse oxidativo durante as primeiras horas e dias do enxerto (até que não esteja bem vascularizado). No entanto, o osso humano (autógeno ou alogênico) perde volume devido à sua rápida reabsorção. Conseqüentemente, é aconselhável adicionar biomaterial reabsorvível (osso cortical alogênico ou um xenoenxerto). Se não for usado osso humano, o melhor material xenogênico é o suíno (na medicina, as válvulas cardíacas são apenas de origem suína). (Choukroun et al 2020).

3.3 Cicatrizes, Fatores de Crescimento e Estresse Oxidativo

A cicatrização de feridas é um processo biológico complexo que inclui a participação ativa de vários tipos celulares, uma matriz extracelular e fatores solúveis. Por natureza, esses eventos normais de cicatrização ocorrem em resposta à lesão tecidual que envolve uma cascata de eventos complexos, ordenados e elaborados (Guo e Dipietro 2010). Numerosos estudos já mostraram que o fornecimento de múltiplos fatores de crescimento de forma controlada pode melhorar a formação óssea (Eming 2007a), (Eming 2007b), (Gosain e Di Pietro 2004).

A cicatrização é geralmente dividida em 4 fases sobrepostas, incluindo hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação. Um dos fatores-chave durante essas fases são as plaquetas, importantes reguladores da hemostasia através da formação de um

coágulo vascular e de fibrina. Numerosos estudos têm exposto as plaquetas como as células responsáveis pela ativação e liberação de importantes biomoléculas, proteínas específicas, fatores de crescimento, fatores de coagulação, moléculas de adesão, citocinas e fatores angiogênicos, capazes de estimular a proliferação e ativação das células envolvidas na cicatrização. (fibroblastos, neutrófilos macrófagos e células-tronco mesenquimais). (Nurden 2011).

Por essas razões, foi proposto na década de 1990 que os concentrados de plaquetas pudessem ser centrifugados e usados para atingir doses suprafisiológicas, podendo alcançar a cicatrização e regeneração tecidual facilitando a angiogênese. Embora numerosos estudos tenham mostrado anteriormente que o fornecimento de múltiplos fatores de crescimento pode aumentar a formação de novos tecidos. Desde então, foi demonstrado que o mais importante, a formação dos vasos sanguíneos, está intimamente relacionado com a regeneração dos tecidos. O cenário ideal para a regeneração tecidual é a chegada de quantidades de fatores de crescimento para induzir a angiogênese e a regeneração tecidual simultaneamente. Como propriedade interessante, fatores de crescimento por indução de vasculogênese facilitam a produção de antioxidantes. (Choukroun et al 2020).

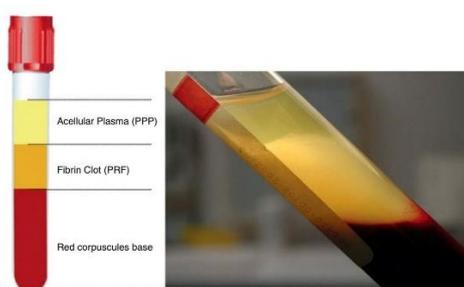


FIG. 15 Coágulo de fibrina no tubo após centrifugação

É interessante notar que, uma vez que a linhagem de glóbulos brancos é uma combinação de neutrófilos e macrófagos, eles são sempre um dos primeiros tipos celulares encontrados em sítios de feridas infectadas, assim como as primeiras células em contato com biomateriais, e assim desempenham um papel importante,

maior na fagocitose de detritos, micróbios e tecido necrótico, além de direcionar a futura regeneração desses tecidos através da liberação de citocinas e fatores de crescimento. Estas células, em combinação com neutrófilos e plaquetas, são os principais intervenientes na cicatrização de tecidos e, em conjunto, são capazes de aumentar ainda mais a angiogénese que permite subseqüentemente a formação de novo tecido ósseo. (Adamson 2009), (Choukroun et al. 2006), (Dohan 2006).

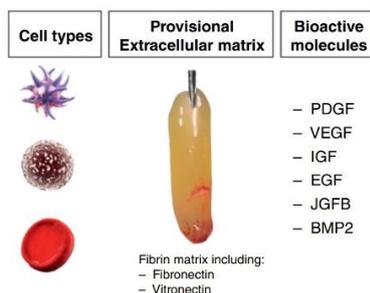


FIG. 16

Componentes naturais de PRF, incluem 1. Tipos de células (plaquetas, leucócitos e glóbulos vermelhos), 2. Matriz extracelular tridimensional feita por fibrina autóloga (inclui fibronectina e vitronectina), 3. Uma grande variedade de mais de 100 moléculas bioativas, principalmente PDGF, VEGF, IGF, EGF, TGF- β e BMP2. (Miron et al 2016).

A curto prazo, o PRF ajuda a diminuir a produção de radicais livres, diminuindo a isquemia. Essa ação é limitada no tempo, os primeiros 10 a 15 dias após a cirurgia e então a fibrina como matriz extracelular provisória se transforma em novo tecido. A PRF não tem sucesso a longo prazo e, claro, na isquemia crônica. (Choukroun et al 2020).

Kargarpour Z. et al em um estudo in vitro descobriram que as membranas PRF inibiram a formação de osteoclastos de seus progenitores hematopoiéticos em culturas de medula óssea. Em geral, esses resultados implicam que os efeitos favoráveis das membranas PRF na preservação do rebordo alveolar devem ser atribuídos, pelo menos em parte, à inibição da osteoclastogênese. (Kargarpour Z. et al 2020)

Em outro estudo in vitro, observaram que o PRF mantém a atividade anti-inflamatória e altera a polarização dos macrófagos do fenótipo M1 para o M2. (Kharagpur Z. et al 2020).

3.10 Antibioticoterapia e Estresse Oxidativo

Antes da cirurgia oral, a profilaxia antibiótica é prescrita para reduzir o nível de contaminação bacteriana no sítio cirúrgico. No entanto, às vezes a profilaxia tem um efeito limitado sobre o número de bactérias presentes. Isso foi encontrado principalmente em pacientes alérgicos à penicilina. (Francês D et al 2016).

O epitélio gengival funciona como uma barreira às bactérias. No entanto, em muitos casos o epitélio está contaminado e nem sempre livre de bactérias. Isto em particular no epitélio juncional. (Fujita T. 2018), que se torna uma porta de entrada para as bactérias contaminarem o osso subjacente. Isso ocorre principalmente em pacientes que apresentam biótipo gengival fino, o que não impede a invasão bacteriana. Patógenos se espalham no periodonto e induzem inflamação a longo prazo. O estresse oxidativo causado por essa inflamação de longo prazo causa reabsorção óssea e fibrose. (Tribble G. 2010).

A contaminação gengival e a inflamação também podem ser reduzidas com o uso da Azitromicina, que tem efeito imunomodulador: tem maior potencial de inibir a expressão de mediadores inflamatórios em feridas periimplantares e apresenta atividade mais longa após dose única: maior e concentrações sustentadas nos tecidos periodontais do que a amoxicilina quando usada como medicação antibiótica pré-operatória profilática. A azitromicina tem a capacidade de inibir inflamação, estresse oxidativo e apoptose de podócitos induzida por alta concentração de glicose. (Gibson. M et al 2020), (Xing Y, et al 2021).

Choukroun E. et al propõem profilaxia com dose única de azitromicina pré-operatória (4 cápsulas de 250mg na noite anterior), suficiente para cobrir toda a semana após a cirurgia, com alta concentração de azitromicina em tecidos moles. Para aumentos ósseos, esta dose deve ser repetida todas as semanas durante o primeiro mês, 1g nos dias 7, 14 e 21. Este protocolo tem o único objetivo de prevenir a contaminação e inflamação gengival a longo prazo, que é a principal causa de reabsorção óssea durante primeiras semanas. Além disso, uma dose única de amoxicilina (3g) deve ser administrada uma hora antes da cirurgia. (Choukroun et al 2021).

A complicação mais comum para a perda precoce de um implante dentário é a infecção pós-operatória que ocorre durante o período de osseointegração, que pode ser causada por contaminação bacteriana durante o ato operatório ou durante a cicatrização pós-operatória. Uma variedade de esquemas de antibióticos sistêmicos profiláticos e pós-operatórios foram propostos para minimizar a possibilidade de infecção. (Figueiredo R et al 2015).

Para prevenir a endocardite infecciosa em pacientes de alto risco que serão submetidos à cirurgia de implante dentário, a American Dental Association (ADA) e a American Heart Association (AHA) recomendam a penicilina intravenosa e a amoxicilina oral como tratamento tradicional de primeira linha, devido à sua absorção superior e níveis séricos prolongados. (Wilson W et al 2008). Esta diretriz foi atualizada e a amoxicilina agora é recomendada apenas profilaticamente para pacientes de alto risco. (Sollecito TP et al. 2015). No entanto, devido ao medo da perda do implante, muitos cirurgiões utilizam rotineiramente antibióticos em pacientes saudáveis. (Deeb GR et al 2015). Apesar disso, não há consenso se antibiótico ou profilaxia pós-operatória reduz o risco de infecção e perda precoce do implante. Esta situação muitas vezes nos dá uma supermedicação nos pacientes. (Esposito M et al 2015).

Em uma revisão de 5.000 pacientes em 1997, Dent et al relataram que o risco de falha da osseointegração do implante durante a cicatrização (primeira fase) e descoberta (2ª fase) era 2 a 3 vezes maior se nenhuma medicação pré-profilática fosse administrada. No entanto, o uso de antibioticoprofilaxia na cirurgia de implante dentário é controverso devido aos dados conflitantes quanto à sua eficácia, conforme relatado em vários estudos, bem como os efeitos adversos do uso de antibióticos e o aumento do risco de resistência bacteriana ao antibiótico. (Francês D et al 2016).

Na colocação de implantes, a antibioticoterapia é obrigatória. A cirurgia oral está sempre contaminada, o paciente respira e a boca não é um ambiente estéril. Romandini et al, em uma revisão sistemática randomizada, encontraram que o percentual de perda de implante foi de 5,6% em pacientes que não receberam profilaxia antibiótica versus 1,8% de perda em pacientes que receberam. Constatou-se também que o protocolo mais utilizado é uma dose única de 2g de amoxicilina 1 hora antes da cirurgia, e o protocolo com maior probabilidade (32,5) de ser o melhor

para prevenir falhas foi uma dose única de 3g de amoxicilina administrada 1 hora antes (Romandini M. et al 2019).

3.11 Alergia à Penicilina

As populações contemporâneas mostram um aumento da alergia às penicilinas. A alergia à penicilina tornou-se a alergia a medicamentos mais frequentemente relatada, com uma prevalência de 8 a 12%, dependendo da população racial testada (Albin S et al 2014). A ADA e a AHA recomendam a azitromicina e a clindamicina como drogas de escolha para pacientes alérgicos à penicilina. (Wilson W et al 2008).

Foi demonstrado que nesta população há um risco três a quatro vezes maior de infecção no sítio cirúrgico em comparação com pacientes não alérgicos (French D. et al 2016).

Os sintomas associados ao relato clássico de alergia à penicilina incluem erupção cutânea e/ou coceira, náusea, vômito, falta de ar e anafilaxia. No entanto, os sintomas relatados são frequentemente classificados como desconhecidos ou como reações não mediadas por IgE, como erupções cutâneas não urticariformes resultantes de uma infecção viral subjacente (Caubet JC et al 2011).

Após avaliação completa, até 90% dos indivíduos com histórico de alergia à penicilina foram capazes de tolerar as penicilinas. Apesar dessas estatísticas favoráveis, a alergia a medicamentos raramente é confirmada ou removida do prontuário, e a alergia à penicilina é superdiagnosticada. (Macy E et al 2009).

Blumenthal K 2018, identificou que os pacientes que relataram alergia à penicilina aumentaram em até 50% a possibilidade de desenvolver infecção no sítio cirúrgico e isso foi atribuído a uma menor profilaxia antibiótica que esses pacientes receberam em termos de escolha da droga e/ou tempo de administração.

Salomó Coll O. et al 2018, em uma revisão de 1.210 pacientes que receberam implantes dentários, encontraram que pacientes alérgicos à penicilina que foram tratados com Clindamicina tiveram até 4 vezes mais frequência de falha do implante.

French D. et al 2016 descobriram que implantes colocados em pacientes alérgicos à penicilina têm 3,1 vezes mais chances de falhar. E nos implantes imediatos o percentual de falhas aumenta dez vezes mais.

Sabemos pelo Consenso Internacional sobre Alergia a Medicamentos que o papel dos linfócitos T é seguro e se o paciente tiver um sistema imunológico deficiente, terá maior risco de desenvolver infecções. (Demoly P et al 2014). Portanto, observe também que as alergias são promovidas por uma deficiência de vitamina D (Bozzetto S 2012).

Pacientes alérgicos recrutam neutrófilos insuficientes para afastar patógenos. Além disso, as alergias são doenças autoimunes nas quais os linfócitos T foram identificados como os principais responsáveis pela liberação de longo prazo de citocinas inflamatórias. (P. Demoly et al 2014). Além disso, pacientes alérgicos são frequentemente deficientes em vitamina D, portanto, são pacientes em estado crônico de estresse oxidativo e deficientes em uma resposta imune correta. (Sirufa M. et al 2020).

Choukroun E. et al propõem, para reduzir o estresse oxidativo nesses pacientes, suplementos vitamínicos e estimulantes do sistema imunológico: probióticos, gorduras ômega 3, magnésio, zinco e vitaminas D, B, C, K e E. Essa suplementação deve começar 7 a 10 dias antes da cirurgia. (Choukroun E. et al 2021).

4. DISCUSSÃ

Após falhas de enxerto ósseo e colocação de implantes dentários, a hipótese de uma anormalidade biológica raramente é considerada como uma possível causa. Um excesso de Colesterol (LDL) (dislipidemia) é responsável pelo metabolismo ósseo lento e menor osseointegração de um implante dentário. Além disso, a vitamina D é um fator chave de ligação com a imunidade inata e adaptativa. Ambos os fatores são comprometidos em condições de deficiência de vitamina D. Portanto, a deficiência de vitamina D retarda a osseointegração dos implantes e aumenta o risco de infecção do enxerto. (Choukroun J. et al 2014)

Um dos fatores-chave, se não o principal, durante a fase de cicatrização tecidual é a absoluta necessidade do crescimento de um suprimento sanguíneo, capaz de sustentar e contribuir para o funcionamento celular e o futuro desenvolvimento e manutenção de nutrientes através desta nova fonte. de suprimento sanguíneo. Embora os biomateriais e os suportes de engenharia de tecidos sejam tipicamente de natureza avascular. (Upputuri PK. 2015)

Entretanto, o suprimento ósseo e a angiogênese podem ser afetados por diversos mecanismos ou situações fisiopatológicas (como diabetes e tabagismo), que têm como denominador comum o estresse oxidativo. (Yoshikawa et al 2002).

Na prática clínica, o estresse oxidativo pode ter um impacto negativo na manutenção óssea. Devemos considerar que o osso, nativo ou enxertado, estará sujeito à reabsorção diante da oxidação crônica. Muitas e várias terapias que buscam reduzir esse estresse têm sido tentadas com resultados variáveis. Conclui-se que em pacientes cirúrgicos, a avaliação do estresse oxidativo melhorará a compreensão de seu papel, tanto positivo quanto negativo, e a elaboração de terapias adequadas são de grande importância e representam campos abundantes para pesquisas futuras. (Choukroun J. et al 2020).

5. CONCLUSÃO

Considerando o exposto no presente trabalho, pode-se concluir que a estabilidade óssea na cavidade oral e a presença de diversas condições patológicas estão ligadas aos níveis de estresse oxidativo. A perda óssea que ocorre após a colocação de implantes ou enxertos ósseos deve ser analisada como uma doença imune que é consequência de altos níveis de oxidantes. É importante buscar mensurar e controlar o grau de estresse oxidativo que nossos pacientes apresentam antes, durante e após a cirurgia. A avaliação dos níveis de Vitamina D e Colesterol (LDL) têm se mostrado bons indicadores disso. O manejo do estresse oxidativo e o uso dos princípios da osteoimunologia oferecem os melhores métodos para alcançar previsibilidade e reprodutibilidade em cirurgia oral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adamson R. Role of macrophages in normal wound healing: An overview. *J Wound Care* 2009 18 (8): 349–351.
2. Albin S et al. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc*; 2014 35:489-494.
3. Albrektsson T. et al. Crestal bone loss and oral implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2014 14 (6): 783–79.
4. Al-Dallen SM et al. El equilibrio redox en la diabetes y sus complicaciones. *Acta Farm Bonaerense*.2004 23 (2): 231-242.
5. Alkalay D. et al. Serum and bone vitamin D metabolites in elective patients and patients after fracture. *J Bone Joint Surg*.1989 71:85–87.
6. Almeida M. et al. Increased lipid oxidation causes oxidative stress, increased peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression, and diminished pro osteogenic Wnt signaling in the skeleton. *J. Biol. Chem.* 2009 284:27438-27448.
7. Almeida M et al. Skeletal involution by age associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids *J. Biol. Chem*; 2007 282: 27285-27297.
8. Baek KH. Et al, Association of oxidative stress with postmenopausal osteoporosis and the effects of hydrogen peroxide on osteoclast formation in human bone marrow cell cultures. *Calcified Tissue International*. 2010 87:226-235.
9. Balaban RS et al. Mitochondria, oxidants, and aging. 2005 120: 483-495.
10. Bai XC et al. Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-kappaB. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004 314:197-207.

11. Beardmore AA. et al Effectiveness of local antibiotic delivery with an osteoinductive and osteoconductive bone-graft substitute. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 87:107-112.
12. Bellanti F. et al. Sex Hormones modulate circulating antioxidant enzymes: Impact of estrogen therapy. *Redox Biol.* 2013 1: 340-346.
13. Berglundh, T. et al A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *J Clin Periodontol.* 2002 29: 197–212.
14. Bertrais S. et al. « Sociodemographic and Geographic Correlates of Meeting Current Recommendations for Physical Activity in Middle-Aged French Adults: the Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SUVIMAX) Study ». *Am J Public Health.* September; 2004 94(9): 1560–1566.
15. Bhargava, D. Are we under-estimating basic first line drug regimes of beta-lactam antibiotics clindamycin and metronidazole in dental oral and maxillofacial infections? *Ann Maxillofac surgery;*2013 3:104-105.
16. Bikle D. et al. Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH)D to assess Vitamin D status? *J Steroid Biochem Mol Biol;* 2017 173:105-16.
17. Birgul Isik et al. Oxidative Stress in Smokers and Non-smokers., *Toxicology,* 2007 19:767–769.
18. Black, C.N. et al. Oxidative stress in major depressive and anxiety disorders, and the association with antidepressant use; results from a large adult cohort. *Psychol Med.* 2017 47 (5): 936–948.
19. Blaizot A. et al. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. *Int Dent J.* 2009 59:197–209.
20. Bozzeto s et al. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin d hypothesis. *Allergy.* 2012 67:10-17.

21. Brignardello-Petersen R. Previous bad experience, propensity to anxiety, and pain expectations may be associated with fear and anxiety when undergoing tooth extractions. *J Am Dent Assoc* ;2017 148: e4.
22. Caubet JC. et al. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:218–222.
23. Chandi C. Mandal, High Cholesterol Deteriorates Bone Health: New insights into molecular mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015 6:165.
24. Choukroun J. et al. Two neglected biologic risk factors in bone grafting and implantology: high low density lipoprotein cholesterol and low serum vitamin D. *J. Oral Implantol.* 2014 40:110-114.
25. Choukroun E. et al. Oxidative stress and osteoimmunology: The two missing pieces of the oral osseointegration puzzle. *Immunology Research and Therapy Journal*; 2021 3(1):119.
26. Choukroun E. et al. Determination of vitamin D level in dental offices: Who, when and how to treat? 2016.
27. Choukroun J et al. Biologic Conditions for Bone Growth and Maintenance Managing the Oxidative Stress Bone Augmentation by Anatomical Region: Techniques and Decision-Making, First Edition. 2020.
28. Choukroun, J. et al. Simonpieri, A., Del corso, M. et al. Controlling systematic perioperative anaerobic contamination during sinus-lift procedures by using metronidazole: An innovative approach. *Implant Dent*; 2008 17 (3): 257–270.
29. Choukroun, J. et al. Platelet- rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 101 (3): e56–60.
30. De Boer J. et al. Premature aging in mice deficient in DNA repair and transcription. *Science* 2002 296: 1276-1279.

31. Deeb GR et al. Antibiotic Prescribing Habits of Oral and Maxillofacial Surgeons in Conjunction with Routine Dental Implant Placement J Oral Maxillofac Surg 2015 73:1926-1931.
32. DeLuca HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. FASEB J. 1988 2:224–236.
33. Demoly P. et al. International Consensus on drug allergy. 2014 69:420-437
34. Dohan, D.M. et al. Platelet- rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006 101 (3): e37–44.
35. Dusso AS. et al. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289: F8–F28.
36. Dvorak G. et al. Impact of dietary vitamin D on osseointegration in the ovariectomized rat. Clin Oral Implants Res. 2012 23:1308–1313.
37. Elejalde JI. Oxidación, entre la vida y la enfermedad. An Med Interna 2001; 18 (1): 1-4.
38. Eming S.A. et al. Regulation of angiogenesis: Wound healing as a model. Prog Histochem Cytochem. 2007 42 (3): 115–170
39. Esposito M et al. Effectiveness of prophylactic antibiotics at placement of dental implants: a pragmatic multicentre placebo-controlled randomized clinical trial. Eur J Oral Implantol; 2010 3:135-143
40. Esposito M. et al. In search of truth: The role of systematic reviews and meta-analyses for assessing the effectiveness of rehabilitation with oral implants. Clin Implant Dent Relat Res; 2001 3:62-78
41. Filare E. et al. Reactive oxygen species and exercise on bone metabolism: friend or enemy? Joint Bone Spine. 2012 79: 341-346.
42. Finkel T. et al Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature. 2000 408: 239-247.
43. Franco R. et al The central role of Glutathione in the pathophysiology of human diseases. Arch Physiol Biochem. 2007 113: 234- 258.

44. French D. et al. Clinical retrospective study of self reported penicillin allergy on dental implant failures and infections. *Quintessence Int*; 2016 47:861-870.
45. Fujita T. Regulation of defensive function on gingival epithelial cells can prevent periodontal disease. *Jpn Dent Sci Rev*; 2018 54:66-75.
46. Galesanu C et al Vitamin D Deficiency and the clinical consequences, *Rev. Med. Chir. Soc. Med Nat.*, Iași 2015 vol. 119, no. 2
47. Gibson. M et al. Inhibition of neutrophil inflammatory mediator expression by azithromycin. *Clin oral Investig*; 2020 24:4493-4500.
48. Giorgio M. et al Electron Transfer between cytochrome c and p66Shc generates reactive oxygen species that trigger mitochondrial apoptosis. 2005 122: 221-233.
49. Giustina A. et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*; 2020 21:89-116.
50. Glasauer A. et al. ROS. *Curr. Biol.* 2013 23: R100-R102.
51. Glendenning P. Measuring vitamin D, *Australian prescriber*, 2015, VOLUME 38: Number 1: February
52. Gosain. A and Dipietro. Aging and wound healing. *World J. Surg* 2004 28(3):321-326.
53. Guder C et al. osteoimmunology: A current update of the interplay between bone and the immune system. *Front. Immunol.* 2020.
54. Guo S. et al. Factors Affecting Wound Healing *J Dent Res*; 2010 89 (3): 219–229.
55. Gutiérrez-Salinas J et al. Breve descripción de los mecanismos moleculares de daño celular provocado por los radicales libres derivados de oxígeno y nitrógeno. *Rev. Esp Méd Quir* 2014; 19:446-454
56. Helou DG et al. Nrf2 involvement in chemical induced skin innate immunity. *Front Immunol.* 2019.
57. Holick MF. et al. Chen TC. « Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. » *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):1080S-6S.

58. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*;357: 266–281, 2007.
59. Jeddú Cruz Hernández et al. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Rev. Mex Patol Clin.* 2011 Vol. 58, Núm. 1, pp 4-15 • Enero – marzo.
60. Jiang P. et al. High-density lipoprotein 3 inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis via promoting cholesterol efflux in RAW264.7 cells. *Acta Pharmacol Sin*; 2006 27:151–157.
61. Jila Nasirzade et al. Platelet-Rich Fibrin Elicits an Anti-Inflammatory Response in Macrophages *In Vitro* February :2020 91(2) Pages 244-252.
62. Jones G. « Pharmacokinetics of vitamin D toxicity ». *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):582S-586S.
63. Karam et al. Cardiovasc Diabetol Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes.; 2017 16:120.
64. Kazuo Okamoto et al. Osteoimmunology: The conceptual framework unifying the immune and skeletal systems. *Physiol Rev.* 2017 97: 1295-1349.
65. Keeney J et al, “Vitamin D deficiency and Alzheimer disease: common links” *Neurobiology of Disease*, 2015 vol. 84, pp. 84–98.
66. Kelly J. et al. Vitamin D and bone physiology: demonstration of vitamin D deficiency in an implant osseointegration rat model. *J Prosthodont*; 2009 18:473– 478.
67. Kennel K et al, Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. Concise review for clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(8):752-758
68. Koh JM et al. Alpha Lipoic acid suppresses osteoclastogenesis despite increasing the receptor activator of nuclear factor KappaB ligand/osteoprotegerin ratio in human bone marrow stromal clls. *J. Endocrinol.* 2005 185:401-413
69. Kimberly G. Blumenthal et al The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clin infec dis*; jan 2018 18;66(3):329-336.

70. Klein BY et al. Cell death in cultured human Saos2 osteoblasts exposed to low-density lipoprotein. *Cell Biochem*; 2003 90:42–58.
71. Krakauer T. “Nuclear factor-kb: fine-tuning a central integrator of diverse biologic stimuli,” *International Reviews of Immunology*, 2009 vol. 27, no. 5, pp. 286–292.
72. Krieger M. The best of cholesterol, the worst of cholesterols: a tale of two receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*; 1998 95:4077– 4080.
73. Lean JM. Et al. Hydrogen peroxide is essential for estrogen deficiency bone loss and osteoclast formation. *Endocrinology*. 2005 146:728-735.
74. Lean JM et al. A crucial role for tiol antioxidants in estrogen deficiency bone loss. *J. Clin. Investig*; 2003 112:915-923.
75. Lehmann B. The vitamin D3 pathway in human skin and its role for regulation of biological processes. *Photochem Photobiol*; 2005 81:1246–1251.
76. Leknes K. et al. Tissue reactions to sutures in the presence and absence of anti-infective therapy. *J of Clin Periodontol*; 2005 32:130-38.
77. Lilly GE. Et al. Reaction of oral tissue to sutures materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol & Endod*; 1972 33:152-7.
78. Lindeboom JA. et al. A prospective placebo-controlled double-blind trial of antibiotic prophylaxis in intraoral bone grafting procedures: A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 2003 96:669-672.
79. Liu et al .Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond, *Frontiers in immunology*, 2019.
80. Liu PT. et al Toll like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006 311: 1770-1773.
81. Lucas J. Tesis Doctoral, Valoración de marcadores inflamatórios y estrés oxidativo em um grupo de pacientes com enemedad periimpantaria. Universidad de Murcia, Dpto. De Dermatología, Estomatología, Radiología y Medicina Física. 2015

82. Macedo-Márquez A. La producción de especies reactivas del oxígeno (EROS) en las mitocondrias de *Saccharomyces Cerevisiae*. *Revista Especializada de Ciencias Químico- Biológicas*. 2012 15(2):97-103.
83. Luegmayr E. et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death Differ*; 2004 11(suppl 1): S108–S118.
84. Macy E. et al. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: Age and sex effects. *Am J Med* 2009 122: 778.e1–7.
85. Maier GS. et al. Jakob P. « Vitamin D deficiency in orthopedic patients: a single center analysis » *Acta Orthop Belg*. 2013 Oct;79(5):587-9.
86. Mammoto, A. et al. A mechanosensitive transcriptional mechanism that controls angiogenesis. *Nature* 2009 457 (7233): 1103–1108.
87. Mandal C.C. High cholesterol deteriorates bone health: new insights into molecular mechanisms, *Front Endocrinol* 2015 6:165.
88. Markowicz M. Enhancing the vascularization of three dimensional scaffolds: New strategies in tissue regeneration. In: *Topics in Tissue Engineering*. 2005 Volume 2.
89. Martínez-Lazcano JC et al, Radicales libres y estrés oxidativo en las enfermedades neurovegetativas. *Mensaje bioquímico*. 2010 Vol. XXXIV.
90. Martin P. et al. Nrf2, a master regulator of detoxificación and also antioxidant, antiinflammatory, and other cytoprotective mechanism, is raised by health promoting factor. *Sheng Li Xue Bao*; 2015 67:1-18.
91. Masayuki et al. Osteoimmunology: evolving concepts in bone immune interactions in health and disease. *Nat Rev Immunol*; 2019 19:626-642.
92. Meyle J. Suture materials and suture technique. *Quintessenz*; 2006 3(4):253-68.
93. Miron, R.J. et al. OsteoMacs: Key players around bone biomaterials. *Biomaterials*; 2016 82: 1–19.
94. Mirković S. Influence of surgical sutures on wound healing. *Med Pregl*; Jan-Feb; 2010 63(1-2):7-14.

95. Miyake Y. et al. In vitro activity of tetracyclines, macrolides, quinolones, clindamycin, and metronidazole against periodontopathic bacteria. *J Periodontal Res*; 1995 30:290-293.
96. Mohammed A. El-Bakary et al. Investigating the Mechanical Behavior of PGA/PCL Copolymer Surgical Suture Material Using Multiple-Beam Interference Microscopy, *Fibers and Polymers*; 2019 Vol.20, No.6, 1116-1124.
97. Naka K. et al. Regulation of reactive oxygen species and genomic stability in hematopoietic stem cells. *Antioxid Redox Signal*. 2008 10: 1883-1894
98. Nakamichi Y, Takahashi N. « Current Topics on Vitamin D. The role of active forms of vitamin D in regulation of bone remodeling ». *Clin Calcium*. 2015 Mar;25(3):395-402.
99. Navab M. et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *Lipid Res*; 2004 45:993–1007.
100. Nurden, A.T. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost*; 2011 105 (Suppl 1): S13–33.
101. Okamoto, et al. Osteoimmunology: the conceptual framework unifying the immune and skeletal systems. *Physiol Rev*. 2017 97: 1295-1349.
102. Okamoto T. Healing process of the gingival mucosa and dental alveolo following tooth extraction and suture with polyglycolic acid and polyglactin 910 threads. Comparative histomorphologic study in rats. *Braz Dent J*; 1994 5(1):35-43.
103. Paredes et al, Antioxidantes e inhibición de Radicales libres, *Mexican Journal of Biotechnology*, 2018 Ene – Mar 1,3, 60-72
104. Postlethwait R. et al. Human tissue reaction to suture *Ann of Surg*; 1975 181:144-50.
105. Quarrie JK et al. Murine models of life span extension. *Sci. Aging Knowl*. 2004

106. Rieger, R. Modélisation mécano-biologique par éléments finis de l'os trabéculaire » Thesis Ecole doctorale Sciences et Technologies. Orléans, 2011.
107. Romandini M. et al Antibiotic prophylaxis when placing dental implants. What is the best protocol? Journal of clinical periodontology, march; 2019 382-395.
108. Rui Figueiredo et al. Risk Factors for Postoperative Infections After Dental Implant Placement: A Case-Control Study, J Oral Maxillofac Surg 2015:1-7.
109. Rusińska A. et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of Vitamin D deficiency in Poland-recommendations of the polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies-2018 update. Front Endocrinol (Lausanne); 2018 9:246.
110. Saeid G. et al, Oxidative stress: A unifying Mechanism for cell damage induced by noise, (water pipe) smoking, and emotional stress-therapeutics strategies targeting redox imbalance. Antioxid Redox Signal. 2018 28: 741-759.
111. Salomó Coll O. et al 2018 do penicillin allergic patients present a higher rate of implant failure? JOMI nov/dic; 2018 33(6):1390-1395.
112. Sánchez-Valle et al. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. Rev Invest Med Sur Mex, Julio-Septiembre 2013; 20 (3): 161-168
113. Sardaro N. et al. Oxidative Stress and Oral mucosal Diseases: An Overview. In vivo. 2019 33: 289-296.
114. Savasky et al. Nutritional and Pharmacological Effects on Oxidative Stress in Soft Tissue and Bone Remodeling. Journal of Nutrition and Metabolism Volume 2018.
115. Scarano, A. et al. Sinus membrane elevation with heterologous cortical lamina: A randomized study of a new surgical technique for maxillary sinus floor augmentation without bone graft. Materials 2018 11: 1457.

116. Schidt Bleek K et al, Boon and Bane of inflammation in bone tissue regeneration and its link with angiogenesis. *Tissue Eng. Part B* 2015 Rev.21:354-364.
117. Schmidt AJ et al. Effects of antidepressants on mRNA levels of antioxidant enzymes in human monocytic U-937 cells. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2008 32, 1567–1573.
118. Sclafani A. et al Strength and Histological Characteristics of Periosteal Fixation to Bone After Elevation. *Facial Plastic Surgery & Aesthetic Medicine*. 2003 Volume 5 Issue 1 January/February.
119. Senger and Davis. *Angiogenesis*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011 3(8): a005090.
120. Shamloo A. et al. 2012, Mechanisms of vascular endothelial growth factor-induced pathfinding by endothelial sprouts in biomaterials. *Tissue Eng Part A*. 2012 18 (3-4): 320 – 330.
121. Siervo S, *Técnicas de Sutura en Cirugía Oral*. 1a ed. España. Quintessenz; 2008.
122. Sirufa M. et al. Does allergy Break Bones? Osteoporosis and its Connection to allergy. *Int. J Mol Sci*. 2020 21:712.
123. Sollecito TP et al. The use of prophylactic antibiotics prior to dental procedures in patients with prosthetic joints. *J Am Dent Assoc*; 2015 146:11-16. e8.
124. Somerville, NJ *Wound closure manual*.: 1985 Ethicon.1-101.
125. Sooho Lee et al. Melatonin alleviates oxidative stress inhibited osteogenesis of human bone marrow derived mesenchymal stem cells through AMPK activation. *Int J Med Sci*.2018 15:1083-1091.
126. Sortino F. et al. Silk and polyglycolic acid in oral surgery: A comparative study. *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol & Endod*; 2008 105 (3): 15-18.

127. Spinato S et al Biological width establishment around dental implants is influenced by abutment height irrespective of vertical mucosal thickness: A cluster randomized controlled trial *Clin Oral Impl Res*; 2019 30:649–659.
128. Tabanella G, Oral tissue reactions to suture materials: A review. *J West Soc Periodontol*; 2004 52(2):37-44.
129. Tilg H. Et al “Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts,” *Gut*, 2008 vol. 57, no. 5, pp. 684–694.
130. Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J Clin Periodontol*;36(suppl 10): 15–19, 2009.
131. Tribble G. Bacterial invasion of epithelial cells and spreading in periodontal tissue; 52:68-83. *Periodontology* 2000, 2010.
132. Udagawa, A. et al. Micro-CT observation of angiogenesis in bone regeneration. *Clin Oral Implants Res* 24 (7): 787–792, 2013.
133. Upputuri PK, Recent Developments in Vascular Imaging Techniques in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *BioMed Research International* Volume 2015
134. Zanuy MA. et al. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *REEMO*. 2007;16(4):63-70.
135. Valko M et al. “Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease,” *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007 vol. 39, no. 1, pp. 44–84.
136. Vidarte G, *Suturas Dermatología Peruana*. Perú; 2001 11:7-12.
137. Wallace W. et al. Comparison Of polyglycolic acid suture to black silk, chromic, a plain catgut in human oral tissues. *J Oral Surg*: 1970 28:739-46.
138. Wang, T.F. et al. Associations between dental anxiety and postoperative pain following extraction of horizontally impacted wisdom teeth A prospective observational study, *Medicine*; 2017 96 (47): e8665.
139. Wilson W et al. Prevention of infective endocarditis: A Guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and

- the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc*; 2008 139(suppl): s3-s4.
140. Xing Y, et al. Azithromycin inhibited oxidative stress and apoptosis of high glucose induced podocytes by inhibiting stat1 pathway. *Drug Dev. Res.* 2021
141. Yaltirik M., Comparison of four different suture materials in soft tissues of rats. *Oral Dis*; 9:284-6, 2003.
142. Yoshikawa, T et al What is Oxidative Estrés? *JMAJ* 45(7):271-276.
143. Zahra Kargarpour et al Platelet-rich fibrin suppresses in vitro osteoclastogenesis, *Journal of Periodontology* March:91(3) Pages 413-421, 2020.
144. Zhang M et al. T cells in fibrosis and fibrotic diseases. *Front Immunol*, 2020.
145. Zhan Y. et al. « Prospective Study of Serum 25-hydroxy Vitamin D and Tooth Loss ». *J Dent Res.* May 2014 14;93(7):639-644.