FACSETE – Faculdade de Sete Lagoas

ABO – Associação Brasileira de Odontologia - Santos

Especialização em implantodontia

THIAGO GUEDES PINTO

POTENCIAIS IMPACTOS NA OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES INSTALADOS EM INDIVÍDUOS INFECTADOS POR SARS- COV-2 (COVID-19)

SANTOS

2023

THIAGO GUEDES PINTO

POTENCIAIS IMPACTOS NA OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES INSTALADOS EM INDIVÍDUOS INFECTADOS POR SARS- COV-2 (COVID-19)

Monografia apresentada à FACSETE – Faculdade Sete Lagoas, como requisito para obtenção do Título de Especialista em Implantodontia, sob orientação do Profº Marcelo Gaspar.

SANTOS

2023

POTENCIAIS IMPACTOS NA OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES INSTALADOS EM INDIVÍDUOS INFECTADOS POR SARS- COV-2 (COVID-19)

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

Santos, 25 de agosto de 2023

_____

Prof. Dr. Marcelo Gaspar

_____

Prof. Dr. Walter Castro Alves

_____

Prof. Dr. Márcio da Rocha Carvalho

Resumo

Os implantes dentários são cada vez mais comumente utilizados na reabilitação de dentes perdidos oferecendo um suporte em osso para a prótese dentária. Contudo, para o alcance do sucesso na implantação destes dispositivos, faz-se necessário que a superfície do implante e a do osso remanescente se integrem de forma direta e funcional a partir de uma cascata de eventos bioquímicos de migração de células mesenquimais indiferenciadas para o sítio de interface. Com a advento da pandemia de COVID-19 e considerando o contexto da odontologia (mais especificamente o da implantodontia), estudar o comportamento da integração entre osso e implantes dentários faz-se relevante, já que o ambiente de implantação, em nível macroscópico, é a cavidade oral, um dos sítios mais importantes na rota de infecção do SARS-CoV-2. Alguns estudos publicados sugerem que a infecção pode alterar a homeostase óssea no que tange o sistema RANK/ RANKL/ OPG enquanto outros sugerem alterações no sistema imunológico (imunossupressão que diferencia linfócitos T em Th17) ou microvascular. Assim sendo, conclui-se que, segundo diferentes autores e perspectivas de mecanismos, a infecção por SARS-CoV-2 pode influenciar negativamente no processo de osseointegração, o que abre espaço e necessidade para novos estudos que possam avaliar, de forma mais acurada, o potencial de cronificação de uma infecção não controlada/tratada que possa levar a um desencadeamento, por parte de citocinas inflamatórias, de um maior processo de maturação de osteoclastos com consequente perda óssea e inibição da formação óssea.

Palavras-chave: osseointegração; COVID-19; pandemia; SARS-CoV-2

Abstract

Dental implants are increasingly used in the rehabilitation of missing teeth, offering bone support for dental prosthesis. However, to achieve success in the implantation of these devices, it is necessary that the surface of the implant and that of the remaining bone integrate directly and functionally from a cascade of biochemical events of migration of undifferentiated mesenchymal cells to the site of interface. With the advent of the COVID-19 pandemic and considering the context of dentistry (more specifically that of implantology), studying the behavior of the integration between bone and dental implants becomes relevant, since the implantation environment, at a macroscopic level, is the oral cavity, one of the most important sites in the SARS-CoV-2 infection route. Some published studies suggest that infection can alter bone homeostasis in terms of the RANK/RANKL/OPG system, while others suggest changes in the immune system (immunosuppression that differentiates T lymphocytes in Th17) or in the microvascular system. Therefore, it is concluded that, according to different authors and perspectives of mechanisms, SARS-CoV-2 infection can negatively influence the process of osseointegration, which opens up space and the need for new studies that can more accurately assess the potential for chronicity of an uncontrolled/treated infection that could lead to triggering, by inflammatory cytokines, of a greater osteoclast maturation process, consequent bone loss and inhibition of bone formation.

Key-words: osseointegration; COVID-19; pandemic; SARS-CoV-2

Resumen

Los implantes dentales se utilizan cada vez más en la rehabilitación de dientes perdidos, ofreciendo soporte óseo para la prótesis dental. Sin embargo, para lograr el éxito en la implantación de estos dispositivos, es necesario que la superficie del implante y la del hueso remanente se integren directa y funcionalmente a partir de una cascada de eventos bioquímicos de migración de células mesenquimales indiferenciadas al sitio de interfase. Con la llegada de la pandemia de COVID-19 y considerando el contexto de la odontología (más específicamente el de la implantología), el estudio del comportamiento de la integración entre el hueso y los implantes dentales cobra relevancia, ya que el entorno de implantación, a nivel macroscópico, es el oral. cavidad, uno de los sitios más importantes en la ruta de infección por SARS-CoV-2. Algunos estudios publicados sugieren que la infección puede alterar la homeostasis ósea en términos del sistema RANK/RANKL/OPG, mientras que otros sugieren cambios en el sistema inmunológico (inmunosupresión que diferencia los linfocitos T en Th17) o microvascular. Por lo tanto, se concluye que, según diferentes autores y perspectivas de mecanismos, la infección por SARS-CoV-2 puede influir negativamente en el proceso de osteointegración, lo que abre espacio y la necesidad de nuevos estudios que puedan evaluar con mayor precisión el potencial de cronicidad de la enfermedad. una infección no controlada/tratada que podría desencadenar, por citocinas inflamatorias, un mayor proceso de maduración de los osteoclastos, con la consiguiente pérdida ósea e inhibición de la formación ósea.

Palabras-clave: osteointegración; COVID-19; pandemia; SARS-CoV-2

Sumário

INTRODUÇÃO 8

PREPOSIÇÃO 10
REVISÃO DE LITERATURA 11
DISCUSSÃO 23
CONCLUSÃO 24
REFERÊNCIAS 25

1. INTRODUÇÃO

Portador de etiologia multifatorial, o edentulismo contempla em seus aspectos causais fatores de ordem biológica e relacionados ao paciente, o que o caracteriza, portanto, como condição associada a vários resultados adversos à saúde. (TYROVOKAS et al., 2016 e JAHANGIRI et al., 2015) Contudo, sabe-se que as opções de tratamento em países de baixa e média renda são limitadas, o que por vezes, acarreta em uma condição não tratada por, ou longos períodos, ou *ad eternum*. (POLZER et al., 2010; MÜLLER e SCHIMMEL, 2010; ZELIG et al., 2016; GERRITSEN et al., 2010)

Associada à questão econômica divergente entre as distintas nações, sabe-se que a expectativa de vida da população mundial segue aumentando. (HUUMONEN et al., 2012) No Brasil, por exemplo, segundo o IBGE (2020), tem-se observado esse aumento de expectativa de vida alinhado à maior probabilidade de um indivíduo completar seu primeiro ano de vida (mortalidade infantil).(EMAMI et al., 2013) Tal fato converge para o pensamento de que, embora a prevalência do edentulismo tenha reduzido ao longo dos anos no panorama mundial, tal indicador ainda leva consigo um efeito cumulativo nos grupos de pacientes em processo de envelhecimento, o que alerta a comunidade científica a seguir investigando a temática em questão. (NAKA et al., 2014 e GIL-MONTOYA et al, 2015)

Em consonância com a supracitada expectativa de vida aumentada, pode-se utilizar como exemplo para fins de extrapolação, segundo o estudo conduzido por Oliveira et al. (2020) sobre associação entre o edentulismo e a mortalidade, independente da etiologia, um grupo de idosos da comunidade da cidade de São Paulo, no Brasil, entre os anos de 2006 a 2017. O estudo que considerou este grupo, por meio de seus autores, concluiu que tal condição pode ser considerada como agente que prediz maior mortalidade, além de morbidade. Extrapolando para outras nações, sabe-se que tal condição continua representando um grave problema global de saúde e que o continuará sendo em um cenário de futuro próximo em diversos países (especialmente de baixa e média renda). (TYROVOLAS et al., 2016)

Ainda acerca deste cenário, mas com foco locacional no Brasil (país em que o presente estudo foi confeccionado), tem-se o desenvolvimento de um fenômeno de "naturalização" das perdas de elementos dentários (especialmente em idosos). Parte deste

fenômeno pode ser justificado pelo crescente quadro nacional de alta prevalência de cárie e doença periodontal. (AGOSTINHO ET AL., 2015; FELTON, 2016)

A título de complementação, sabe-se também que o processo de reabsorção óssea alveolar por edentulismo não se trata apenas de uma simples redução óssea (em altura e largura), mas sim da consequência de uma remodelação que impacta estruturas externas e internas da face do indivíduo. (XIE ET AL., 1997 E JAGADEESH, 2013) Este processo crônico progressivo de remodelação óssea é considerado cumulativo e sabe-se que ocorre de forma mais intensa no primeiro ano após as perdas dentais, diminuindo com o passar do tempo. (TALLGREN, 1972) Apesar disto, pacientes sem reposição dos elementos perdidos podem desenvolver atrofia e ter maior dificuldade concernente às possibilidades de reabilitação. (RAGHOEBAR ET AL., 2011; E KORDATZIS ET AL., 2003)

Para tanto, diversos estudos foram desenvolvidos no que tange à resolução desta conjuntura e diferentes opções foram, ao longo dos anos, sendo expostas e utilizadas em diversos pacientes. O uso de próteses, por exemplo, carrega consigo prejuízos no ciclo mastigatório e consequentemente na qualidade de vida do indivíduo. Em um estudo conduzido por Maruch et al. (2009), foram entrevistados pacientes acerca da autopercepção do uso de próteses removíveis, com a conclusão de que 45% dos pacientes relataram ter limitações nas funções mastigatórias. (MARUCH et al., 2016) Além disso, 22% alegaram usar medicamentos frequentemente a fim de amenizar as dores oriundas do uso destas próteses. (KOMAGAMINE et al. 2012)

Como solução aos prévios incômodos citados acima, os implantes dentários surgiram como possibilidade na reabilitação de dentes perdidos. (BRÅNEMARK, 1959; BRÅNEMARK 1983 E BRÅNEMARK 1983) No entanto, para que os implantes apresentem apropriada integração ao osso do paciente, tal como o próprio nome induz à inferência, é *sine qua non* que a superfície do implante e a do osso remanescente vivo culminem no processo de osseointegração. Tal conceito foi introduzido por Per-Ingvar Branemark (1969) em que este definiu este processo como uma conexão estrutural e funcional direta entre o osso vivo ordenado e a superfície do implante sob carga funcional. (JAYESH E DHINAKARSAMY, 2015)

Contudo, além da complexidade das etapas do processo de osseointegração fisiológica, o mundo se deparou com uma nova pandemia desde dezembro de 2019 que impactou e impacta diversos processos fisiológicos que ocorrem no corpo humano,

intensificando, então, o nível de complexidade da completude das expectativas de tratamentos de diversas áreas. (Teich et al., 2020) Por este motivo, no contexto da odontologia e mais especificamente da implantodontia, estudar o comportamento da integração entre osso e implantes dentários faz-se relevante, já que o ambiente de implantação, em nível macroscópico, é a cavidade oral, um dos sítios mais importantes na rota de infecção do SARS-CoV-2. (ZHOU et al., 2020 e LIMA, 2020)

Para tanto, o presente estudo tem o objetivo de realizar uma revisão de literatura acerca da temática em questão, abordando os possíveis processos fisiológicos que podem ser alterados, em algum grau, no contexto da osseointegração e pacientes que foram infectados pelo vírus causador da COVID-19. Além disso, vale ressaltar que, devido à recente data do início da pandemia, as fontes utilizadas foram artigos científicos exclusivamente.

Para a revisão de literatura descritiva em questão, foram utilizados diferentes artigos científicos tanto na língua inglesa como na portuguesa, disponíveis em plataformas online (como PubMed e Google Scholar) datados entre os anos de 2013 e 2022, com o uso de variadas palavras-chave, como, por exemplo, “COVID-19”, “pandemia”, “osseointegração” e “biologia óssea|”. Para tanto, diversos cruzamentos entre palavras foram realizados a fim de se contemplar informações oriundas de autores de diversos países e diferentes visões acerca da temática em questão. Os artigos utilizados estão listados nas referências bibliográficas.

2. PREPOSIÇÃO

O presente estudo teve como objetivo a realização de uma revisão de literatura descritiva abrangendo o conceito de:

2.a Osseointegração

2.b Panorama da pandemia de COVID-19

2.c Relação fisiológica entre a osseointegração e a infecção pelo SARS-CoV-2

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 COVID-19

Em menos de dois meses do início da pandemia de COVID-19, que teve seu início oficial em 12 de dezembro de 2019, quase três mil infecções foram confirmadas por laboratório com total de 80 mortes. Neste contexto, verificou-se uma significativa quantidade de pacientes com pneumonia em Wuhan, cidade localizada na província de Hubei, na China. Consequentemente, tais dados chamaram a atenção de cientistas de todo o mundo, já que se descobriu que os casos de pneumonia tinham etiologia, na realidade, em um novo vírus (SARS-CoV-2), cuja doença passou a ser intitulada COVID19 (ZHOU et al., 2020). Poucos meses depois, no dia 7 de abril de 2020, quase um milhão e meio de casos já haviam sido relatados em 184 países e regiões em todos os continentes, com o acúmulo de 82.074 óbitos no mundo (TEICH et al., 2020).

Devido à ascendente curva de infecção, cientistas isolaram um novo coronavírus de células epiteliais das vias aéreas humanas em que foi possível verificar que o tipo viral observado continha semelhança em aproximadamente 96%, de forma idêntica em todo nível genômico, em comparação a um coronavírus de morcego. Além disso, identificou-se que o subdomínio externo do domínio de ligação ao receptor dos SARS-CoV-2 era mais parecido ao da síndrome respiratória aguda grave (SARS), sendo então intitulada SARS-CoV-2. (ZHOU et al., 2020)

Em consonância às recentes descobertas, Xu et al. (2020) descobriram, através de seu estudo, que o domínio receptor-obrigatório (RBD) da proteína SARS-CoV-2 denota íntima interação com moléculas ACE2 (enzima conversora da angiotensina) de seres humanos, sugerindo que a ACE2 (ou ECA2) desempenha um fundamental papel no que se refere à entrada do patógeno na célula (células expressivas em ACE2 que podem atuar como células-alvo, carregando maior susceptibilidade à infecção por SARS-Cov-2). Logo, tanto a expressão quanto a distribuição do ACE2 no ser humano podem indicar potenciais rotas de infecção pelo recém descoberto patógeno, sendo, então, a boca uma das rotas de mais elevado risco de infecção. (XU et al., 2020)

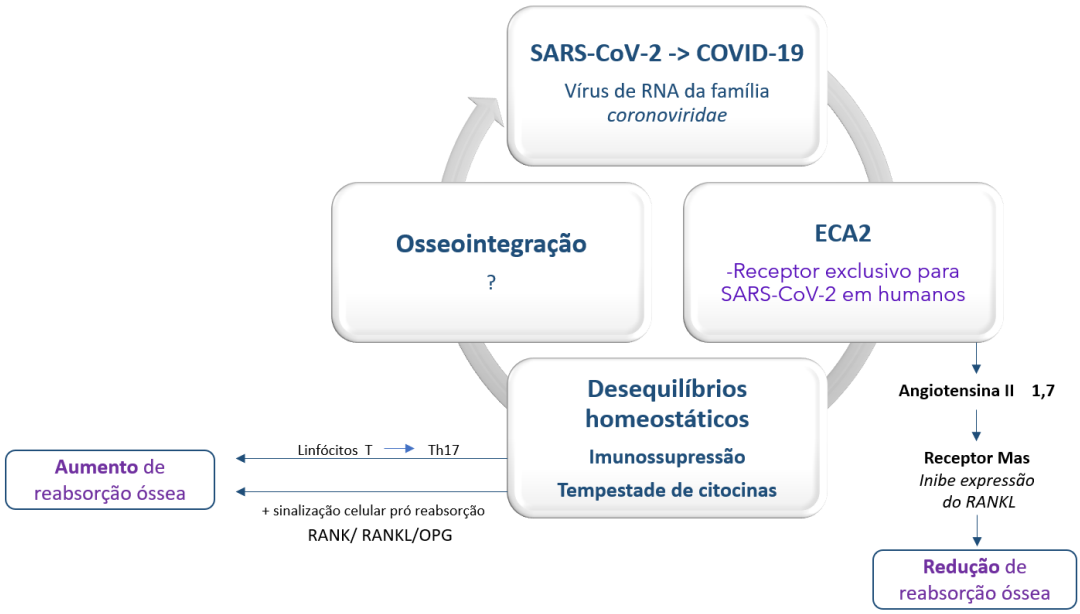


Fig. 1. Esquema didático das interrelações da infecção pelo Sars-cOv-2 e possíveis efeitos fisiopatológicos. (Autoria própria)

3.2 Osseointegração

Para introduzir adequadamente o conceito de osseointegração, faz-se vital compreender a etimologia da palavra, que deriva da palavra grega *osteon* (osso) e do latim *integrare* (tornar inteiro). A partir deste entendimento, para uma clara definição de osseointegração, Mendes e Davies (2016) definiram este termo como ancoragem de um implante no tecido ósseo por meio da estabilidade secundária (migração através da rede de fibrinas de células indiferenciadas mesenquimais que se diferenciarão em osteoblastos no processo de neoformação óssea com envolvimento de proteínas morfogenéticas), de

modo que esse implante seja capaz de suportar carga quando em função. Os mesmos autores verificaram que este processo de integração entre osso e implante contempla diversos mecanismos biológicos e o entendimento desses, bem como da função da superfície dos implantes ao longo desse processo, poderia contribuir com o clínico odontólogo de duas formas relevantes, sendo estas: na escolha dos implantes mais apropriados para os seus pacientes e no reconhecimento de problemas que possam aparecer posteriormente à instalação de um implante.

Segundo uma nova perspectiva sobre a osseointegração mencionada por estes autores, Mendes e Davies (2016), a reparação peri-implantar pode ser considerada um processo de restauração da homeostasia óssea. Com o passar do tempo, leva-se a cabo um processo de neoformação óssea, gerando um eficiente sistema ancoradouro compreendido entre o implante dental e o osso, acarretando, então, em uma nova versão homeostática que pode ser ilustrada por uma equação cujos parâmetros seriam o máximo valor da ancoragem entre o implante e osso e o tempo em que tal homeostase é conseguida.

Segundo Shah (2019), a descrição atualmente aceita de osseointegração é de um contato direto (em nível microscópico) entre osso vivo e implante. É importante mencionar que a definição evoluiu ao longo dos anos, principalmente conectando a morfologia da interface usando microscopia de luz à noção clínica de estabilidade do implante no osso.

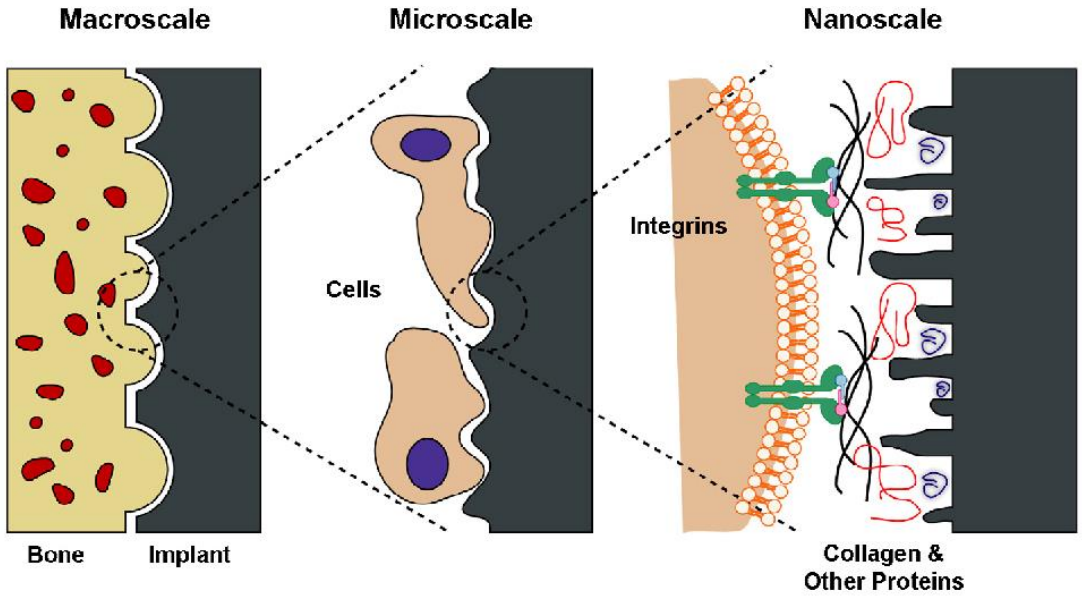


Fig. 2. Interações entre o osso e a superfície do implante em diferentes escalas de comprimento. Na macroescala, o implante deve fornecer uma boa fixação mecânica ao

osso. Na microescala, micro e submicrocaracterísticas apresentadas na superfície podem interagir diretamente com osteoblastos e células-tronco mesenquimais. Na nanoescala, os receptores da membrana celular, como as integrinas, podem reconhecer proteínas adsorvidas na superfície, que por sua vez são moduladas pelas nanoestruturas na superfície. (GITTENS et al., 2014)

Ainda de acordo com este autor, para não incorrer em uma exacerbada simplificação, uma descrição mais completa da osseointegração combinaria diversos pontos de vista, incluindo o suporte estável/imóvel de uma prótese sob cargas funcionais, aposição de osso novo e reformado em congruência com o implante e irregularidades da superfície sem interposição de tecido conjuntivo/fibroso e ainda ausência de movimento relativo entre implante e tecidos circundantes (sob carga funcional). (SHAH, 2019)

Para que tal processo possa ocorrer de forma otimizada, diversas técnicas são citadas na literatura para acrescer a chance de sucesso na integração entre implante e osso, como por exemplo tratamento de superfície (seja por subtração – condicionamento ácido, adição – jateamento de algum material apropriado ou deformação – laser). (GITTENS et al., 2014)

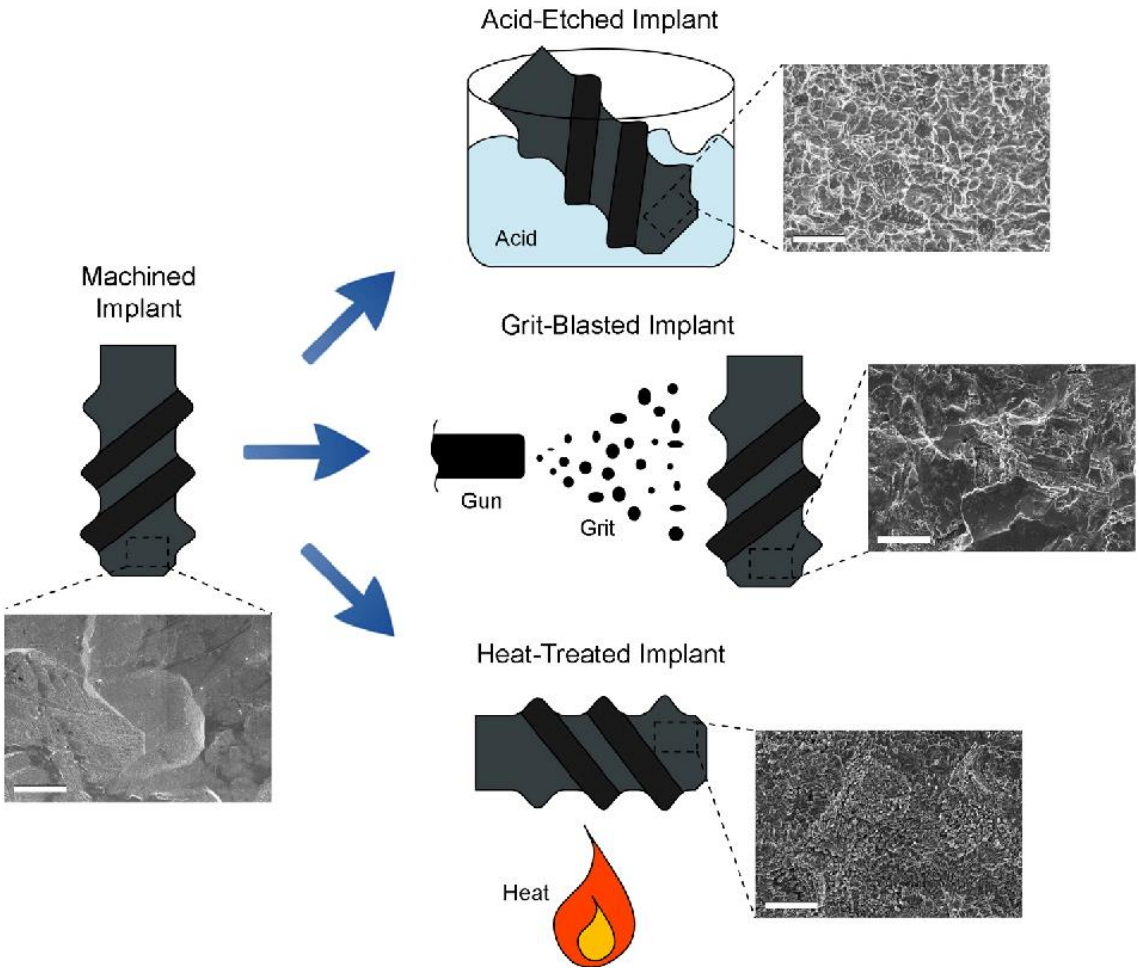


Fig. 3. Imagens esquemáticas de diferentes exemplos de tratamentos de modificação de superfície que podem ser aplicados a implantes usinados, incluindo ataque ácido, jateamento e tratamento térmico. (GITTENS et al., 2014)

3.3 Processo fisiológico

De acordo com Shah (2019), ocorrem complexas interações de ordem física e química na região de interface entre a superfície do implante e o osso vivo. Acerca destas interações, vale ressaltar que a interface entre o implante dental e o tecido é uma região de interação copiosamente dinâmica e que tais interações não envolvem somente questões de biomaterial e biocompatibilidade, mas também alterações do ambiente mecânico. Em outras palavras, os processos de osseointegração envolvem uma etapa inicial de intertravamento entre o osso alveolar e o corpo do implante (estabilidade primária) e, posteriormente, tem sua ocorrência propriamente dita, na fixação biológica por meio de aposição óssea contínua e remodelação em direção ao implante.

(PARITHIMARKALAIGNAN E PADMANABHAN, 2013 E STANFORD E KELLER, 1991)

Explicando de outra forma sub uma perspectiva molecular, pode-se dizer que células mesenquimais indiferenciadas oriundas do periósteo e endósteo são estimuladas por fatores de crescimento e diferenciam-se em osteoblastos (células com capacidade de se dividir), que secretarão matriz osteoide (que será mineralizada em segundo momento) e posteriormente se tornarão osteócitos (células então responsáveis pela manutenção da matriz óssea). (SILVA, 2019, MOSLEY, 2000 E STANFORD E KELLER, 1991) Oriundos de células hematopoiéticas e mais especificamente a partir da fusão de monócitos, os osteoclastos (células gigantes que podem chegar a ter 50 núcleos) atuarão na reabsorção óssea. (ADELL et al., 1981, PALUMBO et al., 1990 e AARDE et al., 1994) Todo este processo sequencial em forma de cascata promoverá então íntimo contato entre o óxido de titânio do implante e proteoglicanos, levando, então, nessa ação conjunta celular, à osseointegração. (DONAHUE et al., 1995; FRANZ-ODENDAAL, 2006; ROCHEFORD et al., 2010; CURREY, 2003 e SCHAFFLER et al., 2014)

Desenvolvimento de osteoblastos e osteoclastos

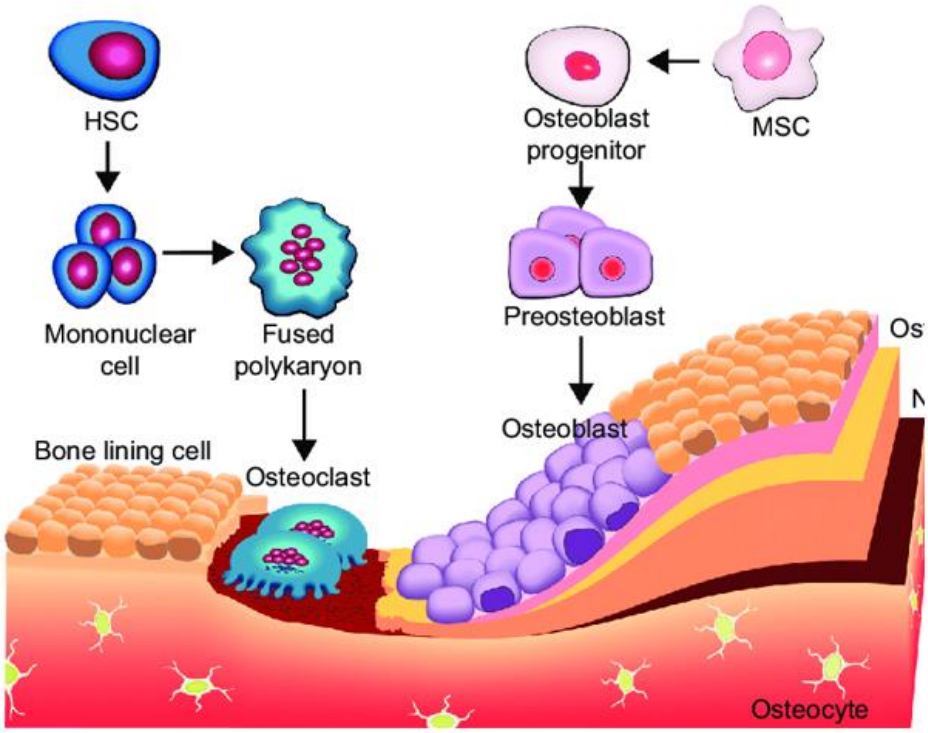


Fig. 4. Diagrama mostrando evolução de osteoblastos e osteoclastos na formação óssea (AKTAR, 2015)

3.4 Alterações de processo em estado patológico de infecção por SARS-CoV-2

Em uma comunicação preliminar a um artigo a ser submetido para publicação, Block (2019) observou falha do implante durante o período de integração em pacientes que tiveram doença por coronavírus 2019 (COVID-19). De março a novembro de 2020, um total de 5 implantes falharam entre 122 implantes colocados; 4 das falhas foram em pacientes com COVID-19 e 1 em um paciente que não tinha COVID. No que tange às falhas, estas ocorreram durante o período de osseointegração do implante dentário.

Sobre os pacientes observados, um teve infecção por COVID-19 seis semanas antes da colocação do implante e desenvolveu dor intensa e progressiva dentro de 6 dias após a colocação do implante, resultando na remoção do implante com imediato alívio da dor. Um segundo paciente foi positivo para COVID quatro semanas após a colocação do implante e desenvolveu perda óssea grave ao redor do implante, o que acarretou em sua remoção. Além destas observações, dois outros pacientes perderam os implantes logo após a colocação. É importante ressaltar que os últimos pacientes mencionados apresentaram COVID-19 anteriormente à implantação, todavia testaram negativo no exato momento da colocação do implante. (BLOCK, 2019)

A fim de evitar viés na pesquisa realizada, cabe observar ainda sobre estes dois últimos pacientes que ambos tinham comorbidades leves sugerindo risco adicional de implante. Todos tiveram colocação de implante sem intercorrências com excelente estabilidade primária. O autor sugeriu que os mecanismos que poderiam justificar essas observações poderiam se basear nas alterações do COVID-19 na via ACE2, na "tempestade" de citocinas inflamatórias e/ou na disfunção microvascular. (BLOCK, 2019)

Assim sendo, os previamente mencionados mecanismos poderiam, portanto, resultar em diminuição da cicatrização e diminuição da osteogênese em torno de implantes dentários. Um outro ponto muito importante que tem sido relatado na literatura paira no relato de que a COVID-19 pode afetar o sistema esquelético por vários mecanismos. O primeiro deles seria o fato da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2

ou ACE2) poder induzir a reabsorção óssea, já que o ACE2 é um receptor para a glicoproteína spike do COVID-19 com base no alto grau de homologia do domínio de ligação ao receptor entre COVID-19 e SARS-CoV. Para detalhar o entendimento deste processo, é necessário compreender que apesar da enzima ACE2 ser uma parte integrante do sistema renina-angiotensina-aldosterona que tem como alvo o receptor Mas, esta enzima funciona também como receptor para a proteína Spike do SARS-CoV-2. Considerando que o ACE2 é expresso por células ósseas (osteoblastos e osteoclastos), pode-se então entender que possíveis alterações moleculares a níveis ósseos seriam coerentes. Além disso, sabe-se que osteoblastos produzem RANKL que, por sua vez, se ligam a receptores transmembranas RANK em células precursoras de osteoclastos, promovendo então a diferenciação e ativação destas células responsáveis pera reabsorção óssea. (ISMAYILOV et al., 2021)

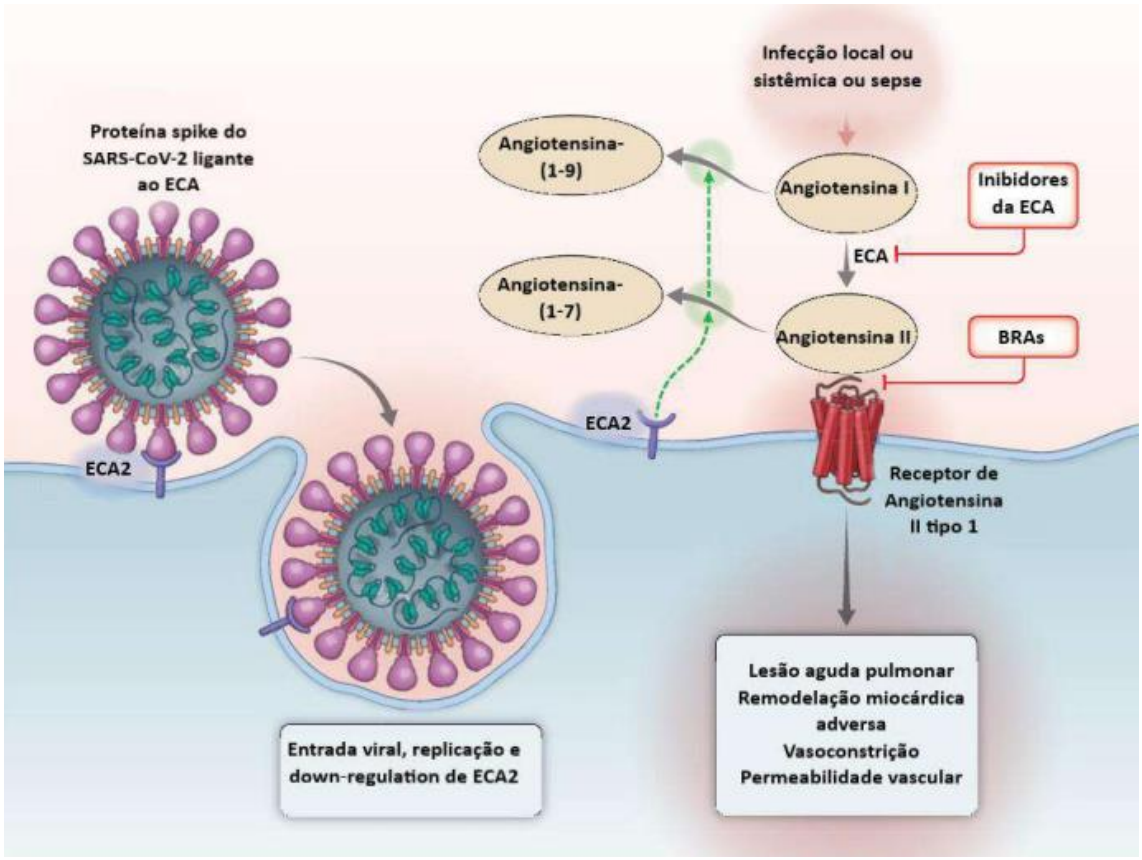


Fig. 5. Imagens esquemáticas de diferentes exemplos de tratamentos de modificação de superfície que podem ser aplicados a implantes usinados, incluindo ataque ácido, jateamento e tratamento térmico. (Adaptada de VADUGANATHAN; VARDENY; MICHEL; et al., 2020)

Considerando que após a infecção por SARS-CoV-2 pode-se haver uma exacerbada produção de citocinas proinflamatórias, como a interleucina 1 (IL-1), por exemplo, faz-se necessário lembrar que tal citocina é também conhecida como "fator ativador de osteoclastos". Concernente ao mecanismo de ação, sabe-se que os osteoclastos expressam em sua superfície receptores específicos de IL-1 e que tal expressão é aumentada pela presença do RANKL. (SALVIO et al., 2020)

Em outras palavras, após o vírus adentrar o organismo por meio do ACE-2, ter-se-á um processo inflamatório com liberação de citocinas proinflamatórias na corrente sanguínea que se ligarão a receptores na superfície de osteoblastos e osteoclastos. Quando a citocina se liga ao receptor na superfície osteoblástica, haverá uma maior secreção de RANKL que estarão disponíveis para se ligar em receptores RANK na superfície de células precursoras de osteoclastos, promovendo uma aumentada diferenciação de células

precursoras em osteoclastos efetivamente. Além disso, concomitantemente, há também receptores de citocinas em osteoclastos e sua expressão é aumentada na presença de RANKL. Com esta cascata, o resultado será uma hiperdiferenciação e hiperativação destas células precursoras em osteoclastos (consequente ativação adicional da osteoclastogênese), culminando em excessiva reabsorção óssea. (SALVIO et al., 2020)

Relacionando com a temática do presente estudo, tem-se que estudos recentes demonstraram que ACE2 e Mas são expressos por osteoblastos e osteoclastos, ao passo que a ativação da via ACE2/Ang-(1-7)/Mas pode reduzir o ambiente de reabsorção óssea por inibir a expressão do ativador do receptor do fator nuclear (RANKL) . (ISMAYILOV et al., 2021)

Assim, quando o SARS-CoV-2 atinge o ACE2, ele enfraquece a cascata ACE2 / Ang-(1-7) / Mas, o que acaba por reduzir a expressão de ACE2, gerando um cenário de homeostase óssea inadequada que acarreta em aceleração dos processos de osteoclastogênese. Outro mecanismo também indica alteração no processo de reabsorção óssea. Este mecanismo envolve fatores inflamatórios e a tempestade de citocinas que ocorrem durante a infecção e que podem ser uma causa vital de perda óssea. Em outras palavras, altas quantidades de citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF-α, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1α) foram detectadas em pacientes infectados com COVID-19, principalmente aqueles com necessidade de terapia intensiva. Tais fatores podem desempenhar um papel em muitas etapas desde a formação dos osteoclastos até outros diferentes aspectos da via osteoclastogênica para aumentar a capacidade de reabsorção óssea através da sinalização RANK/RANKL/OPG. (ISMAYILOV et al., 2021)

Por outro lado, durante a infecção por COVID-19, após o sistema imunológico ser atacado, ocorre a diminuição dos linfócitos do sangue periférico, principalmente de células T e B. Neste caso, as células T são ativadas e transformadas em células Th17, que, por sua vez, suprimem expressão de células T reguladoras (responsáveis por combater doenças autoimunes). Com a proporção diminuída entre células T reguladoras e linfócitos Th17, ocorre uma descontrolada secreção de citocinas e consequente danos teciduais. (ISMAYILOV et al., 2021 e MARTONIK et al.., 2021)

Rovas et al (2021) afirmaram que a microvascularização do indivíduo é afetada pela infecção do SARS-CoV-2 e, para tal conclusão, lançou mal de um experimento com pacientes infectados e pacientes saudáveis (grupo controle). O estudo em questão

verificou que pacientes com COVID-19 mostraram até 90% de redução na densidade vascular, isto é, além do calibre diminuído, observou-se também redução da velocidade vascular. De forma sucinta, pode-se dizer, então, que os dados apresentados pelos autores mostraram claramente alterações da microcirculação e do glicocálix endotelial em pacientes com COVID-19.

Mais uma vez, a fim de clarificar ainda mais este potencial mecanismo, tem-se que o vírus SARS-CoV-2 se liga ao ACE2 em células endoteliais vasculares, causando danos ao glicocálice endotelial e, não tão coincidentemente, descobriu-se que a quantidade de fragmentação de glicocálice endotelial apresenta-se elevada em pacientes com COVID-19. Além disso, os efeitos negativos do uso de corticosteroides na massa óssea, atividade osteoclástica e reabsorção óssea são um fator muito relevante e já conhecido, já que corticosteroides são frequentemente preferidos para o tratamento de COVID-19. Tal fato pode culminar de forma negativa no processo de cicatrização óssea após a cirurgia de implante. (ISMAYILOV et al., 2021)

Em suma, na tabela abaixo, pode-se verificar alguns resultados oriundos do cruzamento de palavras-chave na base de dados. Ressalta-se, mais uma vez, a enorme escassez de artigos por se tratar de uma temática extremamente atual sem resultados absolutos acerca dos impactos osseointegrativos quando da instalação de implantes dentários. Além disso, na figura 6, pode-se visualizar uma sugestão de gerenciamento de pacientes com COVID-19 a fim de se minimizar riscos de falhas. (RUTKOWSKI et al., 2020)

Autor	**Ano**	**Objetivo do estudo**	**Conclusão**
Ismayilov et al	2021	Entender se a infecção pelo SARS-CoV-2 pode influenciar na osseointegração de implantes dentários	O autor acredita que o processo de cicatrização pode ser afetado devido à diminuição da osteogênese, o que poderia acarretar em falha do implante.
Sezer e Soylu	2023	Analisar efeito da COVID-19 em relação a possíveis falhas em implantes dentais imediatos	Não foi observado efeito significativo em relação ao sucesso dos implantes imediatos.
Block	2021	Entender se pode haver maior risco de falha de implantes dentários em pacientes com COVID-19 no ato da cirurgia	Sugere-se maior risco de falha na osseointegração de implante dentário caso o paciente teste positivo para o COVID-19. Sugere-se também que riscos sejam avisados ao paciente.
Mulinari-Santos et al.	2021	Entender se a osseointegração pode ser afetada negativamente pela infecção do SARS-CoV-2	Sugere-se que pode impactar negativamente a osseointegração,

			mas ressalta-se necessidade de mais estudos para confirmações.
Rovas et al.	2021	Compreender efeitos na microvascularização quando da infecção do paciente pelo vírus SARS-CoV-2	Observou-se grande redução na densidade vascular, impactando, além do calibre dos vasos, redução da velocidade vascular.

Tabela 1. Esquema de compilação de resultados de diferentes estudos. (Autoria própria)

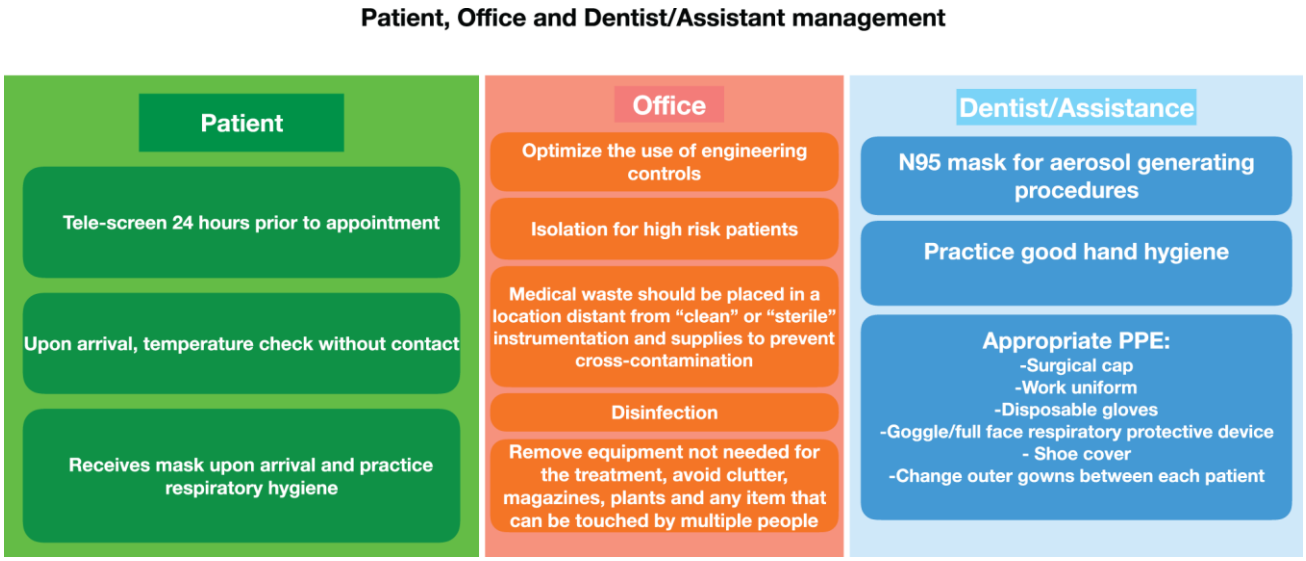


Fig. 6. Sugestão de gerenciamento de pacientes (RUTKOWSKI et al., 2020)

4. DISCUSSÃO

Cabe, então, no presente estudo, levantar alguns pontos que merecem ser discutidos. É coerente considerar a ampla limitação dada pela escassez de informações

disponíveis sobre os efeitos a longo prazo do COVID-19 por motivos cronobiológicos. Estudos longitudinais, portanto, poderiam ser realizados para elucidar e confirmar mecanismos concernentes a alterações na via ACE2, no estado inflamatório e na potencial disfunção microvascular. Contudo, segundo Guedes-Pinto et al. (2022), sugere-se ocorrência de alteração celular em células da mucosa oral no que se refere à maior incidência de micronúcleos (potencial mutagenicidade) e também de cariorrexe e cariólise (no contexto de morte celular – apoptose ou necrose), o que poderia levar ao questionamento de alterações em outros tecidos, como o ósseo.

As informações relatadas ao longo deste trabalho podem levar ao seguinte questionamento: seria benéfico realizar uma minuciosa e diferenciada anamnese direcionada à COVID-19 em pacientes que tiveram a doença antes de efetivamente proceder com a cirurgia de implante dentário e informar a estes sobre a possibilidade de uma menor taxa de sucesso do implante decorrente do histórico de infecção? Além disso, seria coerente estabelecer um protocolo diferenciado para estes pacientes a fim de tanto minimizar as chances de insucesso potencialmente oriundas de causa infecciosa por SARS-CoV-2 como proteger os profissionais envolvidos?

Ainda, poder-se-ia questionar se seria coerente que o cirurgião-dentista identificasse pacientes com histórico recente de COVID-19 (teste positivo anterior e teste negativo subsequente) antes de efetivamente colocar o implante ou mesmo solicitar um teste COVID-19 positivo após o implante ser instalado dentro do período inicial de integração, a fim de se acompanhar com mais propriedade os possíveis efeitos no pós-operatório.

Neste contexto, novos trabalhos seriam adequados para responder aos questionamentos supracitados nesta discussão, buscando, então, maior previsibilidade e menor risco para o tratamento aos pacientes. Ainda, acerca da natureza, estudos *in vivo* seriam mais coerentes nesta busca de respostas e, se possível, longitudinais, a fim de aumentar o grau de previsibilidade em potenciais novos casos.

5. CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a infecção por SARS-CoV-2, vírus causador da doença COVID-19, pode influenciar negativamente no processo de osseointegração, apesar da

necessidade de futuros estudos, principalmente *in vivo*, para confirmar tais informações. Em suma, se a alta concentração aguda de citocinas induzida pelo COVID-19 não for totalmente controlada e se transformar em um estado crônico, tais citocinas inflamatórias podem desencadear perda óssea e inibição da formação óssea. Além disso, sugere-se que a imunossupressão pode contribuir ou mesmo agravar o processo de destruição óssea, podendo acarretar, então, em falha do implante dentário. Contudo, conforme supracitado, mais estudos são necessários para a completa elucidação dos mecanismo ósseos em relação a pacientes que estão ou estiveram infectados pelo SARS-CoV-2.

6. REFERÊNCIAS

1. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. A 15- year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Int J Oral Surg 1981;10:387-416.

2. Agostinho ACMG, Campos ML e Silveira JLGC. Edentulismo, uso de prótese e autopercepção de saúde bucal entre idosos. Rev Odonto UNESP, 2015.

3. Aarden E. M., Burger E. H., Nijweide P. J. Function of osteocytes in bone. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1994;55(3):287–299. doi: 10.1002/jcb.240550304.

4. Block, M. S. Coronavirus Disease 2019 May Affect Dental Implant Integration. Coronavirus Disease 2019 May Affect Dental Implant Integration. J Oral Maxillofac Surg. 2021. Disponível em: Coronavirus Disease 2019 May Affect Dental Implant Integration (nih.gov). Acesso em: 02 fev 2022.

5. Brånemark PI. Vital microscopy of bone marrow in rabbit. Scand J Clin Lab Invest 1959;11(Suppl.38):1-82.

6. Brånemark PI. Osseointegration and its experimental studies. J Prosthet Dent 1983;50:399-410.

7. Brånemark P-I. *Introduction to* Osseointegration. Chicago, IL: Quintessence Publishing Co.; 1985:11–76.

8. Currey J. D. The many adaptations of bone. *Journal of Biomechanics*. 2003;36(10):1487–1495. doi: 10.1016/S0021-9290(03)00124-6.

9. Donahue H. J., McLeod K. J., Rubin C. T.. Cell-to-cell communication in osteoblastic networks: cell line-dependent hormonal regulation of gap junction function. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1995;10(6):881–889.

10. Emami E., de Souza R.F., Kabawat M., Feine J.S. The impact of edentulism on oral and general health. Int J Dent. 2013;2013:498305. doi: 10.1155/2013/498305. Epub 2013 May 8.

11. Felton DA: Complete edentulism and comorbid diseases: an update. *J Prosthodont* 2016; **25**: 5- 20

12. Franz-Odendaal T. A., Hall B. K., Witten P. E. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Developmental Dynamics*. 2006;235(1):176–190. doi: 10.1002/dvdy.20603.

13. Gerritsen A.E., Allen P.F., Witter D.J., Bronkhorst E.M., Creugers N.H. Tooth loss and oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. Health Qual Life Outcomes. 2010 Nov 5;8:126.

14. Gil-Montoya JA, Ferreira de Mello AL, Barrios R, et al: Oral health in the elderly patient and its impact on general well-being: a nonsystematic review. *Clin Interv Aging* 2015; **10**: 461- 467

15. Gittens, R.A., Olivares-Navarrete, R., Schwartz, Z., & Boyan, B.D. (2014). Implant osseointegration and the role of microroughness and nanostructures: lessons for spine implants. Acta biomaterialia, 10 8, 3363-71 .

16. Guedes-Pinto T. , Alpire M.E.S., Ribeiro D.A. Cytogenetic Biomonitoring in Buccal Mucosa Cells of COVID-19 Patients: Preliminary Findings. In Vivo. 2021 Nov-Dec;35(6):3495-3499. doi: 10.21873/invivo.12651.

17. Hao C.P., Cao N.J., Zhu Y.H., Wang W. The osseointegration and stability of dental implants with different surface treatments in animal models: a network meta-analysis. Sci Rep. 2021 Jul 5;11(1):13849. doi: 10.1038/s41598-021-93307-4. PMID: 34226607; PMCID: PMC8257659.

18. Huumonen S., Haikola B., Oikarinen K., Söderholm A.L., Remes-Lyly T., Sipilä K. Residual ridge resorption, lower denture stability and subjective complaints among edentulous individuals. Journal Oral Rehabilitation. V 39, n 5, p 384-390, 2012.

19. Ismayilov O., Ekemen A. e Hakan Alpay H. Does COVID-19 Disease Affect Dental Implant Success Rate? Scholar.direct, 2021. Disponível em: Does COVID-19 Disease Affect Dental Implant Success Rate? (scholars.direct)

20. Jagadeesh M.S., Patil A.R., Kattimanii P.T. Clinical Evaluation of Mandibular Ridge Height In Relation To Aging and Length of Edentulism. Journal of Dental and Medical Sciences. V 3, n 4, p 44-47, 2013

21. Jayesh R.S. e Dhinakarsamy V. Osseointegration. J Pharm Bioallied Sci. 2015 Apr;7(Suppl 1):S226-9.

22. Jahangiri L., Choi M., Moghadam M. et al. Interventions for missing teeth: Removable prostheses for the edentulous mandible. *Cochrane Database System Rev* 2015, CD011544.

23. Komagamine Y., Kanazawa M., Kaiba Y., Sato Y., Minakuchi S., Sasaki Y. Association between self-assessment of complete dentures and oral health-related quality of life. Journal of Oral Rehabilitation. V 39, n 11, p 847-857, 2012.

24. Kordatzis K., Wright P.S., Meijer H.J.. Posterior mandibular residual ridge resorption in patients with conventional dentures and implant overdentures. The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. V 18, n 3, p 447-452, 2003.

25. Martonik D., Parfieniuk-Kowerda A., Rogalska M., Flisiak R. The Role of Th17 Response in COVID-19. Cells. 2021 Jun 19;10(6):1550.

26. Maruch, A. de O., Ferreira, E. F. e, Vargas, A. M. D., Pedroso, M. A. G., & Ribeiro, M. T. de F. (2016). Impacto da prótese dentária total removível na qualidade de vida de idosos em Grupos de convivência de Belo Horizonte -

MG. Arquivos Em Odontologia, 45(2). Recuperado de https://periodicos.ufmg.br/index.php/arquivosemodontologia/article/view/3498

27. Mendes, Vanessa C. e Davies, John E. Uma nova perspectiva sobre a biologia da osseointegração. Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent. vol.70 no.2 Sao Paulo Abr./Jun. 2016. Disponível em: Uma nova perspectiva sobre a biologia da osseointegração (bvsalud.org)

28. Mosley J. R. Osteoporosis and bone functional adaptation: mechanobiological regulation of bone architecture in growing and adult bone, a review. Journal of Rehabilitation Research and Development. 2000;37(2):189–199.

29. Müller F, Schimmel M: Tooth loss and dental prostheses in the oldest old. Eur Geriatr Med 2010; 1: 239- 243

30. Mulinari-Santos G, Paino-Sant'Ana A, Okamoto R, Coléte JZ, Neto JLT. The Risk of Osseointegration in the Coronavirus Disease 19 Pandemic. J Craniofac Surg. 2021 Nov-Dec 01;32(8):e827.

31. Naka O, Anastassiadou V, Pissiotis A: Association between functional tooth units and chewing ability in older adults: a systematic review. *Gerodontology* 2014; **31**: 166- 177

32. Parithimarkalaignan, S. e padmanabhant.V. Osseointegration: An Update. J Indian Prosthodont Soc., 2013. Disponível em: Osseointegration: An Update (nih.gov) .

33. Polzer I, Schimmel M, Müller F, Biffar R. Edentulism as part of the general health problems of elderly adults. Int Dent J. 2010 Jun;60(3):143-55.

34. Rahman MS, Akhtar N, Jamil HM, Banik RS, Asaduzzaman SM. TGF-β/BMP signaling and other molecular events: regulation of osteoblastogenesis and bone formation. Bone Res. 2015 Apr 14;3:15005.

35. Rovas A., Osiaevi I., Buscher K., Sackarnd J., Tepasse P.R., Fobker M., Kühn J., Braune S., Göbel U., Thölking G., Gröschel A., Pavenstädt H., Vink H., Kümpers P. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. Angiogenesis. 2021 Feb;24(1):145-157.

36. Salvio G, Gianfelice C, Firmani F, Lunetti S, Balercia G, Giacchetti G. Bone Metabolism in SARS-CoV-2 Disease: Possible Osteoimmunology and Gender Implications. Clin Rev Bone Miner Metab. 2020;18(4):51-57. doi: 10.1007/s12018-020-09274-3. Epub 2020 Sep 1.

37. Sezer T, Soylu E. COVID-19 as a factor associated with early dental implant failures: A retrospective analysis. Clin Implant Dent Relat Res. 2023 Jun 14. doi: 10.1111/cid.13238. Epub ahead of print.

38. Shar, F.A., Thomsen P. e Palmquist A. Osseointegration and current interpretations of the bone-implant interface. Elsevier, 2019. Disponível em: Osseointegration and current interpretations of the bone-implant interface - ScienceDirect.

39. Silva, M. P.. Universidade Federal de Pelotas, 2019. Disponível em: Resumo-de-Tecido-Ósseo.docx (live.com) .

40. Tyrovolas S., Koyanagi A., Panagiotakos D.B., Haro J.M., Kassebaum N.J., Chrepa V., Kotsakis G.A.. Population prevalence of edentulism and its association with depression and self-rated health. Sci Rep. 2016 Nov 17;6:37083.

41. Oliveira EJP, Alves LC, Santos JLF, Duarte YAO, Bof DE Andrade F. Edentulism and all-cause mortality among Brazilian older adults: 11-years follow-up. Braz Oral Res. 2020 Jun 19;34:e046.

42. Palumbo C., Palazzini S., Zaffe D., Marotti G. Osteocyte differentiation in the tibia of newborn rabbit: an ultrastructural study of the formation of cytoplasmic processes. *Acta Anatomica*. 1990;137(4):350–358.

43. Rutkowski J.L., Camm D.P. and Chaar E.E.C. AAID White Paper: Management of the Dental Implant Patient During the COVID-19 Pandemic and Beyond. *J Oral Implantol* 1 October 2020; 46 (5): 454–466.

44. Schwarz M.S., Rothman S.L.G., RODES M.L., CHAFETZ N. Computed tomography. I. Preoperative assessment of the mandible for endosseous implant surgery. II. Preoperative assessment of the maxilla for endosseous implant surgery. Int J Oral Maxillofac Implants. V 2, p 137- 41; 143-8, 1987.

45. Tallgren A., Lang B.R., Walker G.F., Roentgen cephalometric analysis of ridge resorption and changes in jaw and occlusal relationships in immediate denture wearers. J Oral Rehabilitation. V 1,n 11, 1980.

46. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1653-1659. doi: 10.1056/NEJMsr2005760. Epub 2020 Mar 30.

47. Vaduganathan M., Valderny O., Michel T., McMurray, J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020. Disponível em: Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 | NEJM .

48. Xie R.Q., Wolf J., Ainamo A. Quantitative assessment of vertical heights of maxillary and mandibular bones in panoramic radiographs of elderly dentate and edentulous subjects. Acta Odontol Scand. V. 55, p 155 – 161, 1997.

49. Raghoebar G.M., Meijer H.J., Stellingsma K., Vissink A. Addressing the atrophied mandible: a proposal for a treatment approach involving endosseous implants. Int J Oral Maxillofac Implants. 2011 May-Jun;26(3):607-17.

50. Rochefort G. Y., Pallu S., Benhamou C. L. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporosis International*. 2010;21(9):1457–1469.

51. Schaffler M. B., Cheung W.Y., Majeska R., Kennedy O. Osteocytes: master orchestrators of bone. *Calcified Tissue International*. 2014;94(1):5–24. doi: 10.1007/s00223-013-9790-y.

52. Stanford C.M., Keller J.C. The concept of osseointegration and bone matrix expression. Crit Rev Oral Biol Med 1991;2:83-101.

53. Zelig R., Touger-Decker R., Chung M. Associations between tooth loss, with or without dental prostheses, and malnutrition risk in older adults. *Top Clin Nutr* 2016; 31: 232- 247.