

O PROCESSO DE ANGIOGENESE E INTEGRAÇÃO EM IMPLANTES OSSEOINTEGRÁVEIS DE TITÂNIO.

João Victor França **Moura**¹, Marvin do **Nascimento**², Bruno Martins de **Souza**², Aline Tany **Posch**¹

REVISÃO DE LITERATURA

Resumo

A osseointegração é o processo de ancoragem do tecido ósseo em um implante, em que ocorre suporte de cargas funcionais durante o exercício da sua função. O resultado positivo sobre os implantes, ao longo dos anos, está relacionado, principalmente, as suas propriedades e possível biocompatibilidade dos biomateriais empregados, que são amplamente explorados na Odontologia. Mediante ao exposto, o presente trabalho tem como objetivo abordar a interação entre células e implantes osseointegráveis, destacando as possíveis respostas do hospedeiro e os fatores que influenciam no estabelecimento da osseointegração. Foi utilizada como metodologia a revisão bibliográfica narrativa aplicada nas plataformas Scielo, MEDLINE (PubMed) e Google Acadêmico, sem restrição de idiomas, nos últimos 20 anos. Foram selecionados os artigos que responderam à pergunta desse trabalho, sendo excluídos os artigos repetidos. A nível tecidual, se desencadeia uma cascata de eventos imunológicos e biológicos, que terá origem na formação do coágulo sanguíneo e subsequente formação de novos vasos (angiogênese), e por meio deles células osteogênicas ocorre o recrutamento e migração para a superfície do implante, na qual será secretado matriz extracelular e processos de formação e adesão óssea, caracterizando o processo de osseointegração propriamente dito. Em contrapartida, também pode ocorrer uma resposta de corpo estranho, chamado de fibrointegração. Essa resposta é caracterizada pela formação inicial de uma matriz provisória na superfície do biomaterial, seguida de um estágio de inflamação aguda e depois crônica, formação de células gigantes de corpo estranho, e resultando no desenvolvimento de uma cápsula colagenosa fibrótica. Assim, pode-se constatar que o entendimento sobre a diferença entre os processos de osseointegração e fibrointegração é relevante para a prática clínica dos cirurgiões-dentistas, visto que tais conhecimentos permitem o identificar a presença ou não de osseointegração, contribuindo para a aumento da taxa de sucesso dos implantes dentários utilizados em odontologia.

Palavras-chave: Biomateriais, Implantes, Odontologia, Osseointegração, Fibrointegração, Angiogênese, Resposta de corpo estranho.

THE PROCESS OF ANGIOGENESIS AND INTEGRATION IN OSSEOINTEGRABLE TITANIUM IMPLANTS.

Abstract

Osseointegration is the anchorage process of bone tissue to an implant, in which functional load support occurs during the exercise of its function. The positive results of implants over the years are mainly related to their properties and the possible of the biomaterials biocompatibility used, which are widely explored in dentistry. In view of the above, the present study aims to approach the interaction between cells and osseointegrated implants, highlighting the possible host responses and the factors that influence the osseointegration establishment. The methodology used was a narrative bibliographic review applied to the Scielo, MEDLINE (PubMed), and Google Scholar platforms, without language restriction, in the last 20 years. The articles that answered the question of this study were selected, and repeated articles were excluded. On the tissue level, a cascade of immunological and biological events is triggered, which will originate in the formation of blood clots and subsequent formation of new vessels (angiogenesis), and through them osteogenic cells will occur recruitment and migration to the implant surface, on which will be secreted extracellular matrix and bone formation and adhesion processes, characterizing the osseointegration process itself. In contrast, a foreign body response, called fibrointegration, can also occur. This response is characterized by the initial formation of a provisional matrix on the surface of the biomaterial, followed by a stage of acute and then chronic inflammation, formation of foreign body giant cells, and resulting in the development of a fibrotic collagenous capsule. Thus, it can be seen that understanding the difference between osseointegration and fibrointegration processes is relevant for the clinical practice of dental surgeons, since such knowledge allows the identification of the presence or absence of osseointegration, contributing to an increase in the success rate of dental implants used in dentistry.

Keywords: Biomaterials, Implants, Dentistry, Osseointegration, Fibrointegration, Angiogenesis, Foreign body response.

Instituição afiliada: ¹ Departamento de Prótese e Materiais Dentários, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ² Departamento de Ciências dos Materiais, Instituto Militar de Engenharia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Dados da publicação: Artigo recebido em 03 de Fevereiro, revisado em 25 de Fevereiro, aceito para publicação em 15 de Março e publicado em 10 de Maio de 2022.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2022v4n3p18-32>

Autor correspondente: Marvin Nascimento mvnascimento@hotmail.com.br



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

A odontologia no campo da reabilitação tem evoluído, tecnicamente, e a implantodontia é uma de suas vertentes que mais apresenta destaque e sucesso à medida que são desenvolvidas pesquisas na área. Anteriormente uma questão solucionada em demanda pelo uso de próteses totais e parciais, a incorporação de implantes osseointegráveis como medida nos tratamentos quanto a ausência dentária se demonstrou uma alternativa complementar às estratégias de reabilitação oral.¹

Vale ressaltar que o processo de osseointegração promove o sucesso do tratamento reabilitador em função do contato contínuo entre o osso alveolar e a superfície do implante. Dentre as variadas propriedades que merecem destaque, pode-se entender que a biocompatibilidade do biomaterial irá dirigir o início do processo de osseointegração a partir da identificação da composição química do implante.² Uma gama de células e de proteínas vão mediar e induzir a regeneração tecidual, cujas etapas envolvem a formação de um coágulo sanguíneo e de novos vasos sanguíneos.³

O processo de angiogênese se desenrola a partir de uma via intrínseca e de uma via extrínseca, na qual diversos fatores de coagulação por meio de uma cascata de eventos apresentam como produto final novos vasos sanguíneos pela ação de células osteogênicas. Essa etapa demonstra que o progresso da instalação do implante segue um processo de regeneração tecidual à medida que osso alveolar será formado.³ Na contramão desse movimento, existe a possibilidade de se observar o estabelecimento de uma resposta de corpo estranho que culminará na formação de uma cápsula fibrosa, a qual indica uma evidência de rejeição do implante osseointegrável pelo organismo. Sendo assim, o processo que se segue é o de cicatrização tecidual e não de regeneração tecidual.¹ Mediante o exposto, o presente trabalho tem como objetivo abordar a interação entre células e implantes osseointegráveis, destacando as possíveis respostas do hospedeiro e os fatores que influenciam no estabelecimento da osseointegração.

METODOLOGIA

Esse trabalho é uma revisão de literatura narrativa. Foi realizado uma pesquisa nas plataformas PubMed, SciELO, LILACS e Google Acadêmico. Os seguintes descritores foram utilizados: "*dental implants*", "*titanium implants*", "*osseointegration*", "*biocompatibility*", "*surface roughness*", "*surface modification*", "*implant surface*", "*titanium surface treatment*", "*fibrointegration*", "*foreign body response*", "*angiogenesis*". Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre o período de 2010 a 2021, nos idiomas português e inglês, que abordassem a osseointegração e/ou fibrointegração nos implantes de titânio, o processo de angiogênese peri-implantar e as condições microbianas em diferentes perfis

periodontais.

RESULTADOS

Reabilitação com Implantes Osseointegráveis

Uma breve reconstituição histórica dos implantes osseointegráveis compreende a descrição do evento de fusão óssea ao titânio por Bothe *et al.* (1940)⁴ e posterior descoberta que este biomaterial apresentava propriedades que não provocavam reações tissulares por Leventhal (1951)⁵, o que demonstrou a possibilidade de manipulá-los para uso clínico.⁶ Ainda que apresente uma gama de definições, o termo osseointegração conceituado por Branemark (1969)⁷. Sendo assim, osseointegração se caracteriza originalmente pela conexão estrutural e funcional direta à nível microscópico entre o tecido ósseo e a superfície de um implante.² Outra descrição inclui o fenômeno de ancoragem do tecido ósseo em um implante, ao passo que ocorre suporte de cargas funcionais durante o exercício da sua função.³

Com a finalidade de se almejar um resultado positivo, é de suma importância tomar conhecimento dos fatores que influenciarão na ocorrência do fenômeno de osseointegração: material do implante, design do implante, condições de topografia, estado do osso alveolar, técnicas cirúrgicas empregadas, condições de carga do implante, dureza, molhabilidade e espessura da camada oxidativa.²⁻⁸ Além disso, os implantes osseointegráveis devem ser capazes de evitar o estabelecimento da resposta de corpo estranho tornando possível a restauração da capacidade funcional e das funções biomiméticas do organismo por meio da biocompatibilidade.² Dentre esses biomateriais, destacam-se o titânio comercialmente puro grau IV (Ticp), titânio-alumínio-vanádio (Ti-6Al-4V).⁸

Após a preparação do alvéolo e subsequente cirurgia de instalação dos implantes, a estabilidade conferida pelo imbricamento mecânico no osso alveolar é denominada estabilidade primária. Com o decaimento da estabilidade primária, a estabilidade secundária começa a emergir. Essa segunda estabilidade é conferida a partir da migração celular que promove a neoformação e remodelação óssea.⁹ O tempo de regeneração se mantém num intervalo de 3 a 6 meses, variando da mandíbula para a maxila. Esse tempo pode impactar diretamente na interface osso alveolar e implante, assim como a resistência desses biomateriais.²

A resistência de um implante osseointegrável se sobrepõe em qualidade e longevidade a de um implante encapsulado fibroso.¹⁰ A dimensão (comprimento, diâmetro, espessura), forma (cilíndrica, cônica e híbrida), os filetes das roscas (triangular, quadrada, trapezoidal, arredondada, microroscas), altura dos filetes das roscas, ângulo da rosca, tipo de conexão protética (hexágono externo, hexágono interno, cone morse) influenciam no tempo de regeneração e na estabilidade primária e terciária.¹¹ Outro fator que interfere no processo de integração é a formação da camada passiva de óxido que ocorre à medida que o titânio entra em contato com fatores ambientais, de modo que promoverá a proteção do

biomaterial contra a corrosão.¹⁰

Assim, o processo de osseointegração pode ser analisado aos níveis das escalas macrométrica, micrométrica e nanométrica em vista da topografia de superfície, rugosidade, molhabilidade e das técnicas cirúrgicas empregadas.² Em escala macrométrica pode ser observado na relação entre o torque de inserção, camada passiva de óxido e a estabilidade primária. De modo em que ocorra níveis de estresse mecânico, microfissuras e reabsorção óssea, para então ocorrer a neoformação óssea.¹²

Em cenário micrométrico, a interseção entre o implante e o periósteo (espaço de osteocondução) será preenchido por coágulo sanguíneo de modo em que esse evento subsidiará a migração de células do tecido ósseo (osteocondução).¹ Em seguida, essas células começam a se proliferar contribuindo para a formação óssea através da via intramembranosa de ossificação, favorecendo a estabilidade secundária.¹²

Em escala nano, ocorre a combinação dos cenários anteriores relacionada as propriedades de superfície como rugosidade, molhabilidade, além do formato do implante, dimensão e os filetes de rosca. Assim, essas propriedades serão responsáveis por compensar a perda de estabilidade primária a partir de uma intensa ossificação intramembranosa.⁶

Além disso, sob o ponto de superfícies microtexturizadas, ocorre uma melhora da osseointegração devido à redução no tempo de estabilização do implante em comparação com superfícies macrottexturizadas através de técnicas como jateamento de areia, tratamento por ácido, processamento a laser e anodização, todavia não se pode atribuir as taxas de sucesso clínico desse modelo sem considerar outros fatores como a alteração do protocolo clínico dos implantes.²⁻¹³

Processo de Regeneração e Cicatrização Tecidual

A nível tecidual se desencadeia uma cascata de eventos imunológicos e inflamatórios caracterizando o processo de angiogênese antes do processo de osseointegração propriamente dito. Com a instalação do implante, dá-se início a um processo no qual moléculas de água e proteínas adsorvidas começam a revestir superficialmente o biomaterial criando uma interface, formando uma matriz provisória.¹⁴

Esse fenômeno pode ser explicado pelo efeito Vroman que se caracteriza pela contínua adsorção e desadsorção de proteínas na interface do biomaterial, cuja resposta está mais intensificada em superfícies hidrofílicas do que em superfícies hidrofóbicas. A priori irá acontecer a substituição de proteínas de alta motilidade por proteínas de baixa motilidade, ou seja, a troca de proteínas como albumina por fibrinogênio, fibronectina e vitronectina. Também citocinas e fatores de crescimento fazem parte da estrutura da matriz provisória neste momento. A formação dessa matriz se encerra na conversão do fibrinogênio em fibrina, que se torna o elemento mais distribuído na estrutura em geral.¹⁵ O Quadro 1 mostra os principais fatores de coagulação e a Figura 1 mostra os principais eventos no processo de angiogênese.

Quadro 1: Principais Fatores Coagulantes

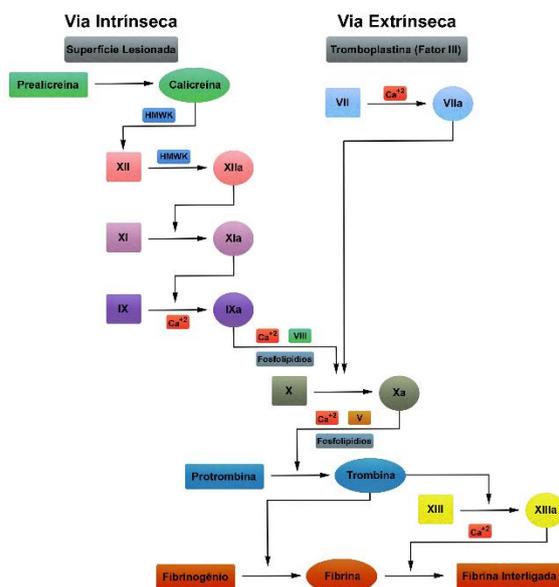
Fator		Descrição
I	Fibrinogênio	É uma proteína que participa do processo de coagulação e agregação plaquetária.
Ia	Fibrina	Forma ativa do fator I. Desempenha papel na formação de uma malha ao redor da lesão.
II	Protrombina	Proteína que atua na coagulação sanguínea e atua na conversão de fibrinogênio em fibrina.
IIa	Trombina	Forma ativa do fator II. Ativa os fatores I, V, VIII, XIII, proteína C e plaquetas.
III	Tromboplastina Tecdual	Transforma o fator II em fator IIa na presença do fator IV.
IV	Cálcio	Atua mediando a ligação dos fatores junto com os fosfolípidios da membrana de plaquetas.
V	Proacelerína (Fator Lábil)	Cofator enzimático do Fator X.

VII	Proconvertina	Ativa os fatores IX e X.
VIII	Fator antihemofílico A	Cofator do IX e forma o complexo tenase.
IX	Fator antihemofílico B (Fator de Christmas)	Ativa o fator X e forma o complexo protrombinase.
X	Fator de Stuart-Prower	Ativa o fator II e forma o complexo protrombinase.
XI	Pró-Transglutaminase	Ativa os fatores IX, XII e a pré caliceína
XII	Fator Hageman	Ativa o fator IX e a pré caliceína
XIII	Fator Estabilizante de Fibrina	Estabiliza o fator Ia.
XIV	Proteína C (Autoprotrombina II-A)	Proteína que inativa o fator V e o fator VIII.
vW	Fator de von Willebrand	Se liga ao fator VIII e participa da adesão plaquetária
PK	Pré-caliceína (Fator de Fletcher)	Ativa o fator XII e cliva o HMWK
K	Caliceína	Apresenta função em processos fisiológicos ligados a inflamação, controle de pressão e perfusão sanguínea, e equilíbrio

		eletrolítico.
HMWK	Cinogênio de alto Peso Molecular (Fator de Fitzgerald)	geração da bradicinina vasodilatadora através do sistema de caliceína-cinina.

Legenda: Adaptado de Grillo & Miranda (2014)¹⁶, Katzung *et al.*, (2014)¹⁷, Silva (2010)¹⁸ e Rezende (2010)¹⁹.

Figura 1: Cascata de Coagulação



Legenda: A letra “a” ao seu lado dos fatores significada que estão ativados. Adaptado de Resende (2010)¹⁹ e Chaves (2010)²⁰.

A via intrínseca de coagulação necessita dos fatores VIII, IX, X, XI e XII, além das proteínas cinogênio de alto peso molecular (HMWK) pré caliceína (PK) e íons de cálcio (antigo Fator IV).¹⁹ Essa via se inicia quando o PK, HWHK, fator XI e XII entram em contato com cargas negativas do vaso lesionado, caracterizando a fase de contato. A PK ativa o fator XII. O fator XIIa converte mais PK em K e ativa o fator XI. O fator XIa, na presença de íons de cálcio, ativa o fator IX. Já o fator IXa, juntamente, com o fator VIIIa ativam o fator X. Esse complexo entre o fator Xa, Va e Ca²⁺ é denominado de complexo protrombinase.¹⁷

A via extrínseca começa após lesão vascular, o fator III é lançado junto com o fator VIIa, formando o complexo FT-FVIIa que por sua vez irá ativar o fator IX e o fator X.²⁰ O fator Xa e o Fator Va (complexo protrombinase) ativam o fator II (protrombina em trombina). O fator IIa ativa outros componentes como o fator V e o fator VII (que ativa o fator XI que irá ativar o fator IX). O fator VIIa junto do fator IIIa e o Ca²⁺ é determinado como complexo tenase (esse complexo ativa o fator X).¹⁶

A similaridade entre as duas vias é o ponto em comum da ativação do fator X. E esse fator ativado (fator Xa) faz ativa o fator II caracterizando a formação de trombina (protrombina em trombina).¹⁸ Dentre as funções da trombina, a principal é a ativação do fator I (fibrinogênio em fibrina). Dessa forma, a trombina converte o fibrinogênio em monômeros de fibrina e ativa o fator XIII. O fator XIIIa liga de forma cruzada a fibrina à proteína fibronectina e ela se liga às fibras colagenosas.¹⁹ Além disso, durante a angiogênese e posterior osseointegração, existem fatores de crescimento atuam na base dos dois processos, são eles: PDGF, TGF, FGF, IGF, EFG, VEGF. O Quadro 2 mostra os principais fatores de crescimento envolvidos nesses processos.²¹

Quadro 2: Principais Fatores Crescimento

Fator		Descrição
PDGF	Fator de Crescimento Derivado da Plaqueta	Participa da angiogênese, ativa o TGF β , e tem função quimiosintatizante e de promover mitose.
TGF	Fator de Crescimento Transformador α e β	Estimula a proliferação e diferenciação celular, e atua na formação e síntese de elementos da matriz celular como as fibras colagenosas e elásticas.
FGF	Fator de Crescimento Fibroblástico	Atua no processo de angiogênese, proliferação de fibroblastos e epitélio vascular (endotélio).
IGF	Fator de Crescimento Semelhante a Insulina	Atua no processo de formação e remodelação ósseo, principalmente na proliferação e diferenciação celular.
EFG	Fator de Crescimento Epitelial	Atua nos processos de regeneração tecidual envolvidos com tecido epitelial. Atua estimulando o índice de mitótico e síntese de fibras colagenosas.
VEGF	Fator de Crescimento do Endotélio Vascular	Participa do processo de angiogênese, sinalização celular para diferenciação e síntese de fibras colagenosas.

Adaptado de Levorato *et al.* (2019).²¹

A partir desse ponto é que os eventos serão direcionados para o processo de osseointegração propriamente dito ou fibrointegração, o primeiro caracterizado pela regeneração tecidual e o último pela cicatrização tecidual.¹

As etapas finais do processo de osseointegração almejado serão distribuídas em três eventos distintos e conectados. Células perivasculares com potencial osteogênico se conduzem para a interface implante-osso na qual promovem o recrutamento de células secretoras de matriz extracelular, caracterizando a etapa de osteocondução.¹⁴ A posteriori, osteoblastos não diferenciados sintetizam uma estrutura mineralizada e sem colágeno que ocupará esta interface, denominada linha cementante, cuja relação com osso alveolar será tão íntima que promoverá a adesão óssea. Por fim, a última etapa abrange a ação dos osteoclastos na reabsorção do tecido ósseo na intenção de formar osso lamelar através do processo de remodelação.³

Não obstante, no decorrer do processo de fibrointegração, o organismo identifica a presença do corpo estranho e promove uma reação, denominada resposta de corpo estranho. Com um processo inflamatório agudo em curso durante a primeira semana após a cirurgia de implantação, mastócitos e neutrófilos polimorfonucleares (PMN) se infiltram na ferida cirúrgica.¹⁴⁻²²

Em seguida (Padrões Moleculares Associados a Danos) DAMPs são liberados por PMN e mastócitos através de receptores do tipo Toll (TRL) e assim ocorre a liberação de células quimiotáticas no sítio de implantação, juntamente, com fatores de coagulação VII e XI, fator de von Willebrand, PF4 (Fator Plaquetario 4) e a P-selectina.²³

Dado início a resposta inata do organismo, histamina, IL-4, IL-13, IL8, MCP-1 e M1P1B promovem a atração de leucócitos em maior quantidade, como também PMN sofrem ativação e em seguida degranulação direcionando a passagem para uma etapa de inflamação crônica.¹⁴ Num período de 2 a 3 semanas após a cirurgia de implantação, poderão ser encontrados monócitos aderidos ao fibrinogênio, fragmentos complementares, fibronectina e vitronectina na matriz provisória através de receptores $\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$ da integrina, e linfócitos aderidos a vitronectina, em sua maioria CD4+, atraídas por citocinas que foram secretadas por macrófagos.^{22,23} Essas últimas induzem a formação das células gigantes de corpo estranho (FBGC), em que macrófagos se fusionam em função da liberação de IL-3 e IL-4. Por fim, fatores de crescimento de angiogênese e pró-fibróticos atraem fibroblastos e células endoteliais para a interface implante-osso, na qual sintetizarão um tecido de granulação composto por fibras colagenosas, proliferação de capilares sanguíneos, fibroblastos e macrófagos fagocíticos, formando uma cápsula fibrosa. Anteriormente composta pelo ligamento periodontal contendo principalmente fibras de *sharpey* (fibras colagenosas do tipo III), agora o resultado será um tecido conjuntivo fibroso (fibrose) e que resulta no comprometimento da função do implante e falha da reabilitação.¹⁵

DISCUSSÃO

A osseointegração é um processo dinâmico que permeia, em escala micrométrica, a interação celular com o implante de titânio, enquanto, em escala nanométrica é identificado uma interação de proteínas com a superfície desses biomateriais. Além disso, subsidiando esse evento, ocorre a angiogênese e, conseqüentemente, a formação de uma matriz provisória de fibrina. A formação dessa matriz está, diretamente, proporcional com o grau de hidrofiliabilidade e rugosidade da superfície, assim como a biocompatibilidade do biomaterial.

O processo de regeneração e remodelação óssea ao redor dos implantes dentários se identifica como um mecanismo de reparo coordenado e, sequencialmente, estruturado do organismo.²⁴ Os principais intervenientes neste processo são as células. Essas células se comunicam via troca de citocinas que são lidas por receptores específicos na superfície celular.

Os diferentes tipos de células aparecem em uma seqüência cronológica com certa sobreposição, e esta seqüência pode ser categorizada em fases ao longo do processo regeneração após a inserção de implantes osseointegráveis. Essas fases podem ser didaticamente divididas em: fase de Hemostasia, Fase Inflamatória, Fase Proliferativa e Fase de Remodelação.²⁵

Durante essa seqüência de eventos, uma ferida fisiológica se origina, oriunda do trauma iniciado no momento da inserção do implante, a hemostasia leva de minutos a horas, a fase inflamatória de horas a dias, a fase proliferativa leva de dias a semanas e a fase de remodelação começa em, aproximadamente, 3 semanas e dura anos.²⁶

Em uma vista mais detalhada, é possível observar uma ação coordenada de vários tipos celulares e numerosas células individuais atuando na ferida cirúrgica. A ação celular é controlada pela ativação sequencial de genes típicos, que por sua vez são ativados por citocinas.²⁷

Essas moléculas mensageiras interagem com receptores de membrana na superfície das células. Geralmente, isso causa uma mudança na conformação das proteínas receptoras transmembranares que se tornam enzimaticamente ativas e disparam um segundo sistema de mensagem intracelular que pode amplificar ou modificar a informação de recrutamento celular. Essa resposta celular é então iniciada pela ativação de genes e expressão das proteínas, produtos de secreção ou proteínas reguladoras intracelulares.

A comunicação à distância das células acontece por meio de moléculas mensageiras químicas, onde as classes mais importantes de mensageiros moleculares são citocinas e hormônios. Embora haja uma sobreposição entre as definições de citocinas e hormônios, os hormônios são geralmente ativos em concentrações nanomolares e intervalos mais longos, ao passo que as citocinas podem ser ativas em concentrações femtomolares através de receptores proteicos muito específicos dentro de uma área mais restrita. Além disso, as células recebem informações por meio de interação com a matriz extracelular.²⁸

Com a evolução no conhecimento a cerca da interação entre células, mediadores, aumenta-se o conhecimento a cerca dos antecedentes biológicos da regeneração tecidual durante o período de osseointegração, e o domínio desses mecanismos é importante tanto para o clínico quanto para o cientista em implantodontia.

CONCLUSÃO

Em vista dos fatores apresentados pode-se concluir que é de suma importância o entendimento acerca da interação entre as células e os implantes osseointegráveis, como também da interação entre proteínas e a superfície dos implantes osseointegráveis. A atividade gerada após a adesão celular, sobre os diversos mecanismos que atuam no fenômeno de adsorção proteica e envolvem a formação da zona de interface osso-implante, será completamente influenciada pela morfologia da superfície dos implantes, constituída por titânio e suas variações, a qual se constitui o fator primordial a ser considerado no momento de escolha do biomaterial. Em decorrência dessa relação outros mecanismos como proliferação, síntese da matriz extracelular, liberação de fatores de crescimento, diferenciação e produção de citocinas poderão também apresentar alteração.

Evidências atuais demonstram, que as diferentes abordagens da Implantodontia quanto às superfícies dos implantes estão relacionadas ao desenvolvimento de técnicas mais modernas, e à elevação da qualidade dos instrumentais empregados no tratamento, possibilitando a diminuição do tempo de regeneração tecidual bem como no cuidado à pacientes com comprometimento sistêmico. Apesar da necessidade de mais estudos na literatura para elucidar os mecanismos de resposta celular envolvidos no estabelecimento do fenômeno de osseointegração a partir de uma metodologia de pesquisa mais clara, observa-se que a dinâmica das células sofrerá impacto em função do material do implante, design do implante, condições de topografia, estado do osso alveolar, técnicas cirúrgicas empregadas, condições de carga do implante, dureza, molhabilidade e espessura da camada oxidativa.

Ademais, esses fatores modulam interações que podem ocasionar a resposta de corpo estranho, e por essa razão, a fim de se evitar a cicatrização tecidual e diminuir as taxas de ocorrência dessa resposta, é imprescindível o entendimento dos mecanismos relacionados ao processo mais detalhadamente. Na teoria, a partir do conhecimento prévio dos variados aspectos associados às cinco fases da resposta de corpo estranho poderíamos num futuro próximo predizer, com maior precisão, e propositalmente influenciar na integração do implante ao osso alveolar.

REFERÊNCIAS

1. Nascimento M. Interação Célula-Proteína-Implante no Processo de Osseointegração. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*. 2022, v. 4, Issue 2, 44-59. DOI: 10.36557/2674-8169.2022v4n2p44-59

2. Elias CN, Meirelles L. Improving osseointegration of dental implants. Expert review of medical devices. 2010 v. 7, n. 2, p. 241–256.
3. Mendes VC, Davies JE. Uma nova perspectiva sobre a biologia da osseointegração. Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas. 2016; v. 70, n. 2, p. 166-171, 2016.
4. Bothe RT, Beaton LE, Davenport HA. Reaction of bone to multiple metallic implants. Surg Gynecol Obstet. 1940; 71 (6) (1940), pp. 598-602.
5. Leventhal GS. Titanium, a metal for surgery. J Bone Joint Surg Am. 1951; 33-A, pp. 473-474
6. Coelho PG, Jimbo R, Tovar N, Bonfante EA. Osseointegration: hierarchical designing encompassing the macrometer, micrometer, and nanometer length scales. Dent Mater. 2015 Jan;31(1):37-52. doi: 10.1016/j.dental.2014.10.007. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25467952.
7. Brånemark PI. Osseointegration and its experimental background. J Prosthet Dent. 1983;50(3):399–410.
8. Nascimento M. The Oral Microbiota Influences in the Osseointegration Process. Open Access J Dent Oral Surg 2. 2021.
9. Rauber S. Osseodensificação em Implantes Dentários: Uma Revisão de Literatura. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences. 2019, v. 1, n. 4, p. 55-68.
10. Parithimarkalaignan S, Padmanabhan TV. Osseointegration: an update. The Journal of Indian Prosthodontic Society. 2013; v. 13, n. 1, p. 2-6.
11. Brito TO, Nascimento M, Rocha AML, Nattrodt ARA, Marques AA, Netto MCB, Lima MPS, Souza BM, Morales LMM, Elias CN. A influência da rugosidade nos mecanismos da osseointegração de implantes: uma revisão de literatura. Odontologia: pesquisa e práticas contemporâneas - Volume 2. 2ed.: Editora Científica Digital, 2021, v. 2, p. 40-58.
12. Abdulghani S, Mitchell GR. Biomaterials for In Situ Tissue Regeneration: A Review. Biomoléculas. 2019 nov; 9 (11): 750. doi: 10.3390/biom9110750
13. Leite GB, Fonseca YR, Gomes AB, Elias CN. Relação entre os parâmetros de rugosidade 3D e a molhabilidade do titânio com grãos micrométricos e sub-micrométricos. Matéria (Rio J.). 2020, v. 25, n. 2, e-12655. doi: 10.1590/s1517-707620200002.1055.
14. Barberi J, Spriano S. Titanium and protein adsorption: An overview of mechanisms and effects of surface features. Materials. 2021; v. 14, n. 7, p. 1590.
15. Klopffleisch R, Jung F. The pathology of the foreign body reaction against biomaterials. Journal of biomedical materials research Part A, v. 105, n. 3, p. 927-940, 2017.
16. Grillo TA, Miranda RC. Os novos anticoagulantes orais na prática clínica. Rev Med Minas Gerais. 2014 v. 24, p. 87-95.
17. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacologia Básica e Clínica. 12. ed. Porto Alegre:

AMGH, 2014.

18. Silva P. Farmacologia. 8. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010
19. Rezende SM. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas/Disorders of homeostasis: bleeding disorders. Rev. méd. Minas Gerais. 2010; 20(4), out.-dez.
20. Chaves GD. Avaliações Imunogenéticas do Desenvolvimento de Anticorpos Inibidores do Fator VIII na Hemofilia A. 2010. Disponível em:
https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-8A5PSB/1/tese_daniel_chaves.pdf
21. Levorato, A., Bondezan, M., Fumegali, N., & Costa, M. (2019). Fatores de crescimento: um novo conceito no reparo tecidual. *Revista Terra & Cultura: Cadernos De Ensino E Pesquisa*, 34(esp.), 171-182. Recuperado de <http://periodicos.unifil.br/index.php/Revistateste/article/view/1016>
22. Arnaout MA, Goodman SL, Xiong JP. Structure and mechanics of integrin-based cell adhesion. *Current Opinion in Cell Biology*. 2007;19, 495-507
23. Takahashi A, Takahashi S, Tsujino T, Isobe K, Watanabe T, Kitamura Y, Watanabe T, Nakata K, Kawase T. Platelet adhesion on commercially pure titanium plates in vitro I: effects of plasma components and involvement of the von Willebrand factor and fibronectin. *Int J Implant Dent*. 2019 Feb 25;5(1):5. doi: 10.1186/s40729-019-0160-z. PMID: 30799507; PMCID: PMC6387980.
24. Nguyen DT, Orgill DP & Murphy GF. Biomaterials For Treating Skin Loss. Chapter 4: The Pathophysiologic Basis for Wound Healing and Cutaneous Regeneration. 2009 25–27. Boca Raton/ Cambridge: CRC Press (US) & Woodhead Publishing (UK/Europe).
25. Terheyden, Hendrik, et al. "Osseointegration—communication of cells." *Clinical oral implants research*. 2012 23.10, 1127-1135.
26. Stadelmann WK, Digenis AG & Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *American Journal of Surgery*. 1998 176: 26S–38S.
27. Midwood KS, Williams LV & Schwarzbauer JE. Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix. *International Journal of Bio- chemistry and Cellular Biology*. 2004 36: 1031–1037.
28. Schultz GS & Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2009 17: 153–162.