

BIOCOMPATIBILIDADE, RESPOSTA TECIDUAL E INTERFACE DOS IMPLANTES DE TITÂNIO NA ODONTOLOGIA

Adriana Marcela Lobato ROCHA

Instituto Militar de Engenharia

adriana.marcela@ime.eb.br

ORCID NO: 0000-0003-0468-3307

DC Carlos Nelson ELIAS

Instituto Militar de Engenharia

elias@ime.eb.br

ORCID NO: 0000-0002-7560-6926

Ana Karine Rocha de Andrade NATTRODT

Instituto Militar de Engenharia

ana.karine@ime.eb.br

ORCID NO: 0000-0002-0510-3493

MC André Aguiar MARQUES

Instituto Militar de Engenharia

andre.marques@ime.eb.br

ORCID NO: 0000-0003-1511-4038

MC Alessandro Brito THOMAZ

Instituto Militar de Engenharia

alessandrobrito@ime.eb.br

ORCID NO: 0000-0002-1207-7190

Ariany Antunes Freitas MARTINS

Instituto Militar de Engenharia

ariany.martins@ime.eb.br

ORCID NO: 0000-0002-5188-3734

RESUMO

A biocompatibilidade de um biomaterial se refere à habilidade em desempenhar uma resposta apropriada para uma aplicação específica, ser compatível com os tecidos corporais e fluidos em contato, bem como ser aceito por longos períodos. Não deve provocar respostas fisiologicamente inaceitáveis, nem liberar substâncias tóxicas. Os implantes dentais são normalmente feitos de titânio comercialmente puro (Ticp) ou ligas de titânio, tanto por sua excelente compatibilidade como pelas propriedades mecânicas, além de serem adequados para o trabalho em ambientes corrosivos. Quando exposto ao oxigênio, o titânio (Ti) forma uma camada de óxido de titânio (TiO₂) superficial de forma espontânea e rápida. Esta camada possui a característica anfótera que é capacidade de atrair e adsorver do meio tanto íons positivos quanto negativos. O óxido, ao interagir com a água, forma hidroxilas, existindo uma relação direta entre sua concentração e a adesão e atividade dos osteoblastos. A inserção do Ticp resulta em uma resposta inflamatória aguda com um aumento no número de leucócitos ao redor do implante. Todavia, o número de células inflamatórias diminui durante a primeira semana e os fibroblastos se tornam a maioria das células. Nesta primeira semana, o implante é envolto por espaço fluídico (parcialmente absorvido à superfície do TiO₂) contendo proteínas, eritrócitos, células inflamatórias e células necróticas. Este espaço é resultado do trauma cirúrgico, derramamento de proteínas plasmáticas e acomodamento inicial entre implante e tecidos moles envolvidos. As interações entre o implante e os tecidos ocorrem com distâncias variadas, havendo uma zona interfacial afibrilar na interface osso-implante. Essa interface apresenta uma fina camada com proteoglicanos e glicoproteínas, a qual fornece um mecanismo de ligação entre o tecido duro e o Ticp. Ou seja, a superfície do implante se torna revestida com uma camada de proteína e a composição e a confirmação desta camada afeta a resposta e a adesão celular. Os mecanismos envolvidos na cicatrização óssea peri-implantar após a instalação dos implantes de Ti podem ser divididos em três fases: osteocondução (migração de células osteogênicas para a superfície do implante através de um arcabouço temporário de tecido conjuntivo), formação de osso “*de novo*” (deposição na superfície do implante de uma matriz interfacial mineralizada, equivalente às linhas de cimento do tecido ósseo natural) e remodelação óssea. Entretanto, a habilidade do tecido ósseo se ligar à superfície de um biomaterial, exige

o entendimento tanto dos processos de reabsorção óssea quanto da formação da linha de cimento. O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão de literatura analisando a biocompatibilidade, resposta tecidual e interface dos implantes osseointegráveis de Ti, fatores essenciais para o entendimento do sucesso dos implantes odontológicos a longo prazo.

Palavras-chave: Implantes Odontológicos. Titânio. Biocompatibilidade. Resposta Tecidual.

ABSTRACT

The biocompatibility of a biomaterial refers to the ability to perform an appropriate response for a specific application, to be compatible with body tissues and fluids in contact, as well as to be accepted for long periods. It must not provoke physiologically unacceptable responses, nor release toxic substances. Dental implants are typically made from commercially pure titanium (Ticp) or titanium alloys, both for their excellent compatibility and mechanical properties, as well as being suitable for work in corrosive environments. When exposed to oxygen, titanium (Ti) spontaneously and rapidly forms a superficial titanium oxide (TiO₂) layer. This layer has the amphoteric characteristic, which is the ability to attract and adsorb both positive and negative ions from the medium. The oxide, when interacting with water, forms hydroxyls, and there is a direct relationship between its concentration and the adhesion and activity of osteoblasts. Insertion of the Ticp results in an acute inflammatory response with an increase in the number of leukocytes around the implant. However, the number of inflammatory cells decreases during the first week and fibroblasts become the majority of cells. In this first week, the implant is surrounded by a fluidic space (partially absorbed at the TiO₂ surface) containing proteins, erythrocytes, inflammatory cells and necrotic cells. This space is a result of surgical trauma, leakage of plasma proteins and initial accommodation between implant and involved soft tissues. The interactions between the implant and the tissues occur at varying distances, with an afibrillar interfacial zone at the bone-implant interface. This interface presents a thin layer with proteoglycans and glycoproteins, which provides a binding mechanism between hard tissue and Ticp. That is, the surface of the implant becomes coated with a layer of protein and the composition and confirmation of this layer affects cell response and adhesion. The mechanisms involved in peri-implant bone healing after the placement of Ti implants can be divided into three phases: osteoconduction (migration of osteogenic cells to the implant surface through a temporary scaffold of connective tissue), new bone formation (deposition on the implant surface of a mineralized interfacial matrix, equivalent to the cementum lines of natural bone tissue) and bone remodeling. However, the ability of bone tissue to bond to the surface of a biomaterial requires an understanding of both bone resorption processes and cemental line formation. The objective of the present work is to carry out a literature review analyzing the biocompatibility, tissue response and interface of osseointegrated Ti implants, essential factors for understanding the long-term success of dental implants.

Keywords: Dental Implants. Titanium. Biocompatibility. Tissue Response.

1. INTRODUÇÃO

A biocompatibilidade de um determinado material só pode ser definida através de um entendimento global sobre as várias formas de interação com o organismo, dando-se ênfase especial à interface tecido-material. Há quatro aspectos importantes com relação às interações entre biomateriais e tecidos: fenômenos físico-químicos de interface relacionados com os primeiros instantes de contato entre biomaterial, tecido e ambiente de implantação; resposta dos tecidos e meio orgânico à presença do material; mudanças ocorridas nos materiais como resultado da ação do meio sobre o material, como a degradação e corrosão; reação de alguma parte do organismo, não diretamente em contato com o implante (ORÉFICE, PEREIRA e MANSUR, 2012).

Os implantes dentais são normalmente feitos de titânio (Ticp - F67 ou Ti6Al4V- F136), tanto por sua excelente compatibilidade como pelas propriedades mecânicas (SILVIO, 2009). Após a confirmação

que os implantes de Ti possuem osseointegração, a reabilitação estética e funcional tornou-se possível e hoje é uma realidade difundida e comprovada clínica e cientificamente (ELIAS, VASCONCELLOS e RESENDE, 2012).

Para fins de análise, os mecanismos envolvidos na cicatrização óssea peri-implantar após a preparação do leito cirúrgico e instalação dos implantes de titânio podem ser divididos em três fases: osteocondução (migração de células osteogênicas para a superfície do implante através de um arcabouço temporário de tecido conjuntivo), formação de osso “*de novo*” (deposição na superfície do implante de uma matriz interfacial mineralizada, equivalente às linhas de cimento do tecido ósseo natural) e remodelação óssea. Porém, a habilidade do tecido ósseo se ligar à superfície de um material sintético, exige o entendimento tanto dos processos de reabsorção óssea quanto da formação da linha de cimento (ELIAS, VASCONCELLOS e RESENDE, 2012).

Desta forma, o sucesso clínico de implantes orais está relacionado à osseointegração do implante de titânio, que interage com fluidos e tecidos biológicos. A superfície do implante se torna revestida com uma camada de proteína. A composição e confirmação desta camada subsequentemente afeta a resposta bem como a adesão celular, espalhando e proliferando (SILVIO, 2009).

A composição do filme de proteína adsorvida é importante para a regulação dos sistemas homeostáticos interconectados perto da superfície nos eventos celulares próximos do implante durante a inflamação e outros processos de reparo teciduais em curtos períodos de tempo. No entanto, a significância das interações entre as células e as proteínas adsorvidas para a biocompatibilidade relativa do implante de titânio não é bem compreendida (BRUNETTE et al, 2001).

Apesar dos avanços da implantodontia, a explicação da influência da superfície dos implantes na osseointegração permanece incompleta. Com isso, entender o processo inflamatório, o mecanismo da osseointegração, a adsorção de proteínas na superfície do Tícp, as substâncias reguladoras das células e a gênese das mesmas, são fatores essenciais para o sucesso a longo prazo. O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão de literatura analisando a biocompatibilidade, resposta tecidual e interface dos implantes osseointegráveis de titânio.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O TITÂNIO E A BIOCOMPATIBILIDADE

O conceito de biocompatibilidade de um biomaterial não se refere à capacidade de ser totalmente inerte, mas está relacionada, principalmente, com a habilidade do material desempenhar uma resposta apropriada para uma aplicação específica (ANUSAVICE, 2005).

A longevidade e a qualidade de vida têm aumentado e melhorado, em parte, devido ao avanço da habilidade em substituir partes do corpo com problemas e doenças. Desta forma, os biomateriais devem ser biocompatíveis, ou seja, compatíveis com os tecidos corporais e fluidos em contato, bem como serem aceitos por longos períodos. Os materiais biocompatíveis não devem ser rejeitados, provocar respostas fisiologicamente inaceitáveis, nem liberar substâncias tóxicas. (CALLISTER e RETHWISCH, 2018).

O titânio é um biomaterial metálico particularmente adequado para o trabalho em ambientes corrosivos ou para aplicações em que seja fundamental o seu baixo peso. Possui alta relação resistência-peso e propriedades não magnéticas. Pode apresentar dois tipos de formação cristalina, a alfa, de estrutura cristalina hexagonal compacta, e a beta, com reticulado cristalino cúbico de corpo centrado. No titânio puro, a fase alfa é estável na temperatura ambiente. Os elementos de liga são adicionados ao titânio puro e tendem a alterar tanto a temperatura na qual ocorre a transformação de fase como a quantidade presente de cada fase. O titânio possui grande resistência à corrosão, superando o aço inoxidável, devido à formação, na superfície do metal, de uma película compacta protetora – TiO_2 (ORÉFICE, PEREIRA e MANSUR, 2012).

Os implantes dentais são normalmente feitos de Tícp ou ligas de titânio, tanto por sua excelente compatibilidade como pelas propriedades mecânicas (SILVIO, 2009). O Tícp apresenta vários graus de pureza (1 a 4), que é caracterizada pela quantidade de oxigênio, carbono e ferro. Isso

reflete também nas propriedades mecânicas entre os diferentes graus. A maioria dos implantes são feitos de Ticp grau 4 por ser mais resistente que os outros. Ligas de titânio são compostas principalmente por Ti6Al4V (liga de titânio grau 5) com melhores propriedades de resistência mecânica e resistência à fadiga que o titânio puro (SILVIO, 2009).

O titânio forma óxidos superficiais de forma espontânea (SILVIO, 2009; ORÉFICE, PEREIRA e MANSUR, 2012) quando é exposto ao oxigênio, primariamente óxido de titânio, dentro da estreita faixa de 2-10 nm, dependendo da quantidade de oxigênio ligada ao titânio. Uma variedade de diferentes estoiquiometrias de óxido de titânio são conhecidas e cobrem uma extensa faixa de índices de oxigênio ao titânio: de Ti_3O para Ti_2O , Ti_3O_2 , TiO , Ti_2O_3 , Ti_3O_5 e TiO_2 . O óxido de titânio mais estável é o TiO_2 (rutilo) e com essa forte camada de dióxido de titânio ativa, o material é bem tolerado pelo tecido local (SILVIO, 2009).

Um dos fatores que contribuem para a alta biocompatibilidade do titânio é a resistência de seus óxidos superficiais aos ataques químicos que ocorrem no ambiente biológico. Tal resistência foi ainda apoiada por observações de nenhum aumento significativo na espessura da camada de óxido em implantes com falha em um período de implantação de até 8 anos. Esses achados contradizem a imagem dinâmica convencional de um crescimento contínuo de óxido de superfícies de titânio ao longo do tempo. A estabilidade dos óxidos de superfície provavelmente desempenha um papel importante no sucesso a longo prazo dos implantes de titânio (BRUNETTE et al, 2001).

A camada de óxido de titânio possui a característica anfótera que é capacidade de atrair e adsorver do meio onde é inserido tanto íons positivos, quanto íons negativos devido a suas cargas superficiais. Essa capacidade é de fundamental importância na compreensão do mecanismo de interação do implante de titânio com o meio biológico dentro do universo da osseointegração. As primeiras interações com o meio biológico dizem respeito a adsorção de íons positivos presentes no plasma sanguíneo, principalmente o cálcio, sódio, potássio e o magnésio, e os radicais negativos tais como os fosfatos, flúor e carbonatos, entre outros (BUSQUIM, 2012).

O Ticp reage rapidamente com o oxigênio e a água tornando-se passivado com a invisível camada semicondutora de TiO_2 com espessura de 3-5 nm em temperatura ambiente. O óxido quebra a água estrutural nas camadas atômicas mais externas, formando $-O^-$, $-OH$ e $-OH_2^+$, e possui uma carga negativa fraca em pH fisiológico. O ponto zero de carga do titânio (pzc), ou o ponto isolétrico (pI) da superfície, é cerca de 5-6. O óxido é hidrofílico com energia livre $\gamma_s = 44-54$ (mJ/cm²) em temperatura ambiente (BRUNETTE et al, 2001). Esta é a superfície de Ticp sobre a qual a água, íons e proteínas são adsorvidas em contato com os fluidos corporais (Figura 1). A capacidade da adsorção de íons pelo titânio e da indução e crescimento de cristais de apatita na sua superfície estão ligados à presença de inúmeros grupos hidroxílicos (Ti-OH) formados pela reação química do óxido superficial com a água e/ou os líquidos biológicos (BUSQUIM, 2012).

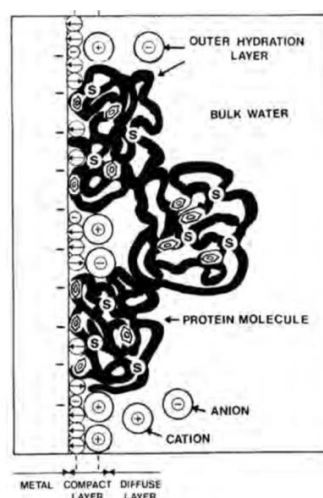


Figura 1: Ilustração esquemática da dupla camada eletroquímica da interface titânio/eletrólito. (→), representação das moléculas de água, onde a seta simboliza o momento dipolar. Uma camada primária de proteína fortemente adsorvida

com moléculas mais ou menos compactas (*compact layer*) e uma segunda camada frouxa (*diffuse layer*) consistindo em mais moléculas "nativas" também são indicadas por: (molécula de anel aromático) aminoácido, (S) ponte dissulfeto (BRUNETTE et al, 2001).

2.2 PROCESSO INFLAMATÓRIO NO Ticp

Os processos que ocorrem na interface entre o implante e a superfície óssea se dão na camada mais superficial do metal (normalmente óxidos) e a superfície em neoformação do tecido ósseo que foi perfurado no processo cirúrgico. Portanto é de se saber que a camada mais superficial não possui a mesma composição do corpo do implante (CHINELLATO, 1996).

Estudos quantitativos têm mostrado que implantes de Ticp apresentam cicatrização dentro do tecido mole. A inserção do Ticp resulta em uma resposta inflamatória aguda com um aumento no número de leucócitos ao redor do implante. Todavia, o número de células inflamatórias diminui durante a primeira semana e os fibroblastos se tornam a maioria das células na interface Ticp e osso. Nesta primeira semana, o implante é envolto por espaço fluídico (parcialmente absorvido à superfície do dióxido de titânio) contendo proteínas, eritrócitos, células inflamatórias e células necróticas. Este espaço é resultado do trauma cirúrgico, derramamento de proteínas plasmáticas e acomodamento inicial entre implante e tecidos moles envolvidos. Uma semana após a inserção do implante, o tamanho do espaço fluídico varia dependendo do tipo de material implantado. O Ticp demonstrou um espaço fluídico menor do que, por exemplo, implantes de liga de titânio. As células inflamatórias presentes neste espaço raramente se aderem ao Ticp e não são ativadas, por causa de suas características estruturais (CHINELLATO, 1996).

Pesquisas comprovam que em torno de implantes de Ticp inseridos no tecido mole, os macrófagos são preferencialmente distribuídos junto à superfície, e outras células como linfócitos e plasmócitos estão no tecido mole. No entanto, os mecanismos pelos quais as células recrutadas para a interface tecido mole-implante não são completamente compreendidos. Nos tecidos moles, fatores quimiotáticos são detectados, incluindo fragmentos de C3, leucotrieno B4 e interleucina-1. Fatores relacionados ao biomaterial, como íons, podem também influenciar a migração de leucócitos. É possível que o número de células gigantes multinucleadas presentes na interface esteja parcialmente relacionado à presença de partículas dos materiais, desde que as células gigantes sejam formadas a partir da fusão de macrófagos. As células gigantes multinucleadas são detectadas sobre cerâmicas, metais e polímeros. Porém, a mera presença de células inflamatórias junto à superfície do implante não explica se elas estão ativas (CHINELLATO, 1996).

2.3. INTERFACE IMPLANTE-OSSO E OSSEOINTEGRAÇÃO

Segundo CHINELLATO (1996), nos estudos que investigam os implantes osseointegrados o que chama mais atenção, por ser a tênue diferença entre o sucesso e insucesso da técnica eleita, é a interface implante-osso. A palavra "interface" significa uma região de interação entre o implante e os tecidos. Existe a idéia de que a interface seria uma simples linha divisória entre a superfície do implante e os tecidos adjacentes, entretanto, interações entre o implante e o tecido ocorrem com distâncias variadas, começando a um nível de nanômetros e estendendo-se até milímetros além da superfície do implante, dependendo de cada situação específica (Figura 2).

No caso de implantes osseointegrados, quando não há cápsula fibrosa (tecido conjuntivo), os resultados microscópicos de alta resolução mostram uma zona interfacial afibrilar na interface osso-implante; o tecido mineralizado geralmente não toca diretamente o biomaterial. A camada interfacial é rica em proteínas não colágenas, bem como em certas proteínas plasmáticas. A interface entre o titânio e o novo osso apresenta uma fina camada com proteoglicanos e glicoproteínas. Alguns pesquisadores sugeriram que essa zona interfacial fornece um mecanismo de ligação entre o tecido duro e o Ticp (ELIAS, 2011).

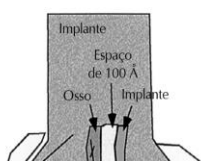


Figura 2: Diagrama ilustrando a osseointegração. Um exame minucioso demonstra que o espaço entre o osso e o implante é de 100 Å sem tecido conjuntivo entre eles (ANUSAVICE, 2005).

Existem três estágios que se seguem após o trauma cirúrgico: 1- Devido a liberação de uma cascata de produtos químicos, os quais, funcionando como mediadores, atuam sobre vasos e células sobreviventes, atraem células a partir do sangue e tecido circunjacente formando um hematoma e mudanças circulatórias. Ocorrerão também mudanças no pH e tensão de oxigênio; 2 - O segundo estágio é que vai definir se haverá regeneração ou reparação. Sendo que regeneração consiste de substituição da região ferida por osso, enquanto que reparo significa substituição por um tecido não mineralizado, como algum tipo de colágeno cicatricial; 3 - O terceiro estágio é caracterizado pela maturação da ferida através de mecanismos de modelamento e remodelamento. Sendo que no modelamento ocorre uma mudança extrema ou arquitetural do osso, através de processo de ativação celular (reabsorção via osteoclastos e formação óssea via osteoblastos). O remodelamento refere-se ao "turnover" ósseo; que ocorre por atividade dos osteoblastos e osteoclastos, atuando juntos como parte de uma unidade básica multicelular. Quando o micromovimento é excessivo logo após a implantação, os eventos normais da cicatrização óssea são repetidamente interrompidos, levando a uma cicatrização com tecido fibroso (reparo). Se os micromovimentos estão ausentes, então a cicatrização óssea pode ocorrer de maneira adequada levando à integração do implante ao osso (CHINELLATO, 1996).

2.4 RESPOSTA TECIDUAL E A FORMAÇÃO ÓSSEA

O organismo contém células que estão programadas para converter-se em células formadoras de osso (Figuras 3 e 5). Estas células predestinadas são chamadas de células progenitoras ósseas ou células osteogênicas (ELIAS, VASCONCELLOS e RESENDE, 2012). São derivadas das células-tronco mesenquimatosas (ELIAS, VASCONCELLOS e RESENDE, 2012; ROSS e PAWLINA, 2016) na medula óssea, passíveis de renovação, encontradas nas superfícies externa e interna dos ossos e na microvascularização que supre o osso, e respondem a estímulos moleculares que as transformam em células formadoras de osso. Possuem o potencial de se diferenciar em muitos tipos celulares diferentes, incluindo fibroblastos, osteoblastos, adipócitos, condrócitos e células musculares. O fator essencial que deflagra a diferenciação das células osteoprogenitoras é um fator de transcrição denominado fator de ligação central alfa-1(CBFA1) ou fator de transcrição relacionado com 2 (RUNX2). Essa proteína leva à expressão de genes que são característicos do fenótipo do osteoblasto. O IGF-1 e o IGF-2 (fator de crescimento tipo insulina) estimulam a proliferação das células osteoprogenitoras e a sua diferenciação em osteoblastos. As BMPs (proteínas morfogenéticas ósseas) também desempenham um papel na diferenciação em osteoblastos (ROSS e PAWLINA, 2016).

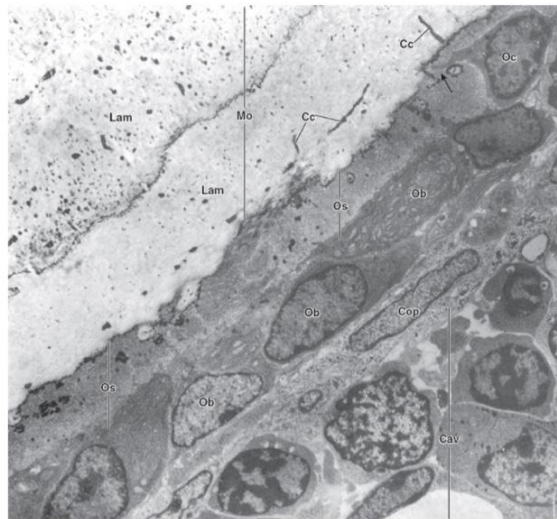


Figura 3: Eletromicrografia mostrando a formação óssea ativa. A cavidade medular (*Cav*) com suas células sanguíneas em desenvolvimento é vista no canto *inferior direito*. As células osteoprogenitoras (*Cop*) são evidentes entre a medula e os osteoblastos (*Ob*). Exibem núcleos alongados ou ovóides. Os osteoblastos estão alinhados ao longo da porção do osso em crescimento, que é coberta por uma camada de osteoide (*Os*). Nessa mesma região, uma das células (*canto superior direito*) inserida dentro do osteoide exibe um pequeno prolongamento (*seta*). Em virtude de sua localização dentro do osteoide, essa célula pode ser agora denominada osteócito (*Oc*). O restante da micrografia (*parte superior esquerda*) é composto de matriz óssea (*Mo*) calcificada. Dentro da matriz, encontram-se canalículos (*Cc*) contendo prolongamentos do osteócito. O limite entre duas lamelas (*Lam*) adjacentes do osso previamente formado é evidente na forma de uma linha escura irregular. 9.000× (ROSS e PAWLINA, 2016).

Desta forma, quando há necessidade de regeneração óssea, as células progenitoras ósseas se diferenciam em osteoblastos, que emitem seus prolongamentos citoplasmáticos, criando espaços intercelulares e iniciando a síntese da matriz óssea (ELIAS e LIMA, 2001). Os osteoblastos secretam tanto colágeno do tipo I (que constitui 90% da proteína no osso), quanto proteínas da matriz óssea, que constituem a matriz não mineralizada do osso imaturo ou osteoide. As proteínas da matriz óssea produzidas pelos osteoblastos incluem as proteínas de ligação do cálcio, tais como osteocalcina e osteonectina; glicoproteínas multiadesivas, como as sialoproteínas ósseas (BSP-1 e BSP-2), trombospondinas e vários proteoglicanos e seus agregados, bem como fosfatase alcalina (ALP). Os osteoblastos também são responsáveis pela calcificação da matriz óssea (ROSS e PAWLINA, 2016). Assim, após a formação da matriz osteoide, inicia-se o processo de mineralização através da deposição de íons cálcio e fósforo na forma de hidroxapatita. Uma vez mineralizada, as células osteoblásticas rodeadas pela matriz passam a se chamar osteócitos (ELIAS e LIMA, 2001).

O processo de maturação do osteoblasto em osteócito leva aproximadamente 3 dias. Durante esse período, o osteoblasto produz uma grande quantidade de matriz extracelular (quase três vezes o seu próprio volume celular), reduz o seu volume celular em aproximadamente 70% em comparação com o volume do osteoblasto original, diminui o tamanho e o número de organelas e desenvolve longos prolongamentos que se irradiam a partir do corpo celular. Cada osteócito desenvolve, em média, cerca de 50 prolongamentos celulares. Após a mineralização da matriz óssea, cada osteócito ocupa um espaço ou lacuna, que se adapta ao formato da célula. Os prolongamentos citoplasmáticos dos osteócitos estão alojados no interior de canalículos dentro da matriz (Figura 4) e comunicam-se com prolongamentos de osteócitos vizinhos e células de revestimento ósseo por meio de junções comunicantes formadas por uma família de conexinas expressas no tecido ósseo. Os osteócitos também se comunicam indiretamente com osteoblastos distantes, células endoteliais da vascularização da medula óssea, pericitos dos vasos sanguíneos e outras células, por meio da expressão de várias moléculas sinalizadoras, como óxido nítrico ou transportadores de glutamato. Além da comunicação intercelular típica, os prolongamentos dos osteócitos contêm hemicanais (metade de canais da junção comunicante), que estabelecem comunicação entre células e matriz extracelular (ROSS e PAWLINA, 2016).

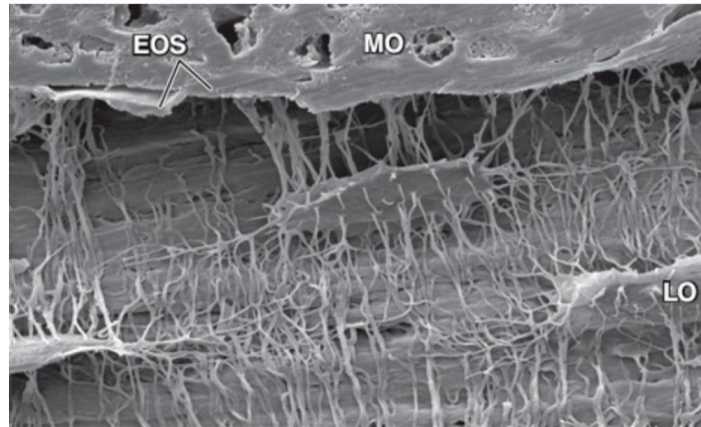


Figura 4: Lacunas dos osteócitos com extensa rede de canalículos. Esta eletromicrografia de varredura de uma amostra de osso de camundongo com 4 meses de idade – que foi incluída em resina e submetida ao processo de corrosão por ácido – mostra uma rede de canalículos que interconectam três lacunas osteocíticas (*LO*) e células do endósteo. Neste método, a resina preenche as lacunas dos osteócitos, os canalículos, o osteoide e os espaços da medula óssea, mas não penetra na matriz óssea mineralizada. A parte superior da imagem é ocupada por células da medula óssea (*MO*) que são separadas do tecido ósseo pelo endósteo (*EOS*). 2.000× (ROSS e PAWLINA, 2016).

Os osteoclastos são células grandes e multinucleadas, oriundos da fusão de células homocitopoéticas mononucleares (Figura 5), principalmente células progenitoras que dão origem às linhagens celulares de granulócitos e monócitos. A formação dos osteoclastos ocorre em estreita associação às células estromais na medula óssea. Inicialmente, as células comprometidas em se tornarem osteoclastos (precursoras dos osteoclastos) expressam dois fatores de transcrição importantes, *c-fos* e *NF-κB*. Posteriormente, uma molécula receptora denominada ativador do receptor do fator nuclear *κB* (*RANK*) é expressa em sua superfície. O receptor *RANK* interage com a molécula ligante do *RANK* (*RANKL*) produzida e expressa na superfície da célula do estroma. O mecanismo de sinalização *RANK* é essencial para a diferenciação e a maturação dos osteoclastos. De modo alternativo, durante a inflamação, os linfócitos T ativados podem produzir moléculas de *RANK* tanto envolvidas por membrana quanto solúveis. Por conseguinte, os processos inflamatórios podem estimular a reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Essa via pode ser bloqueada por osteoprotegerina (*OPG*), que atua como receptor “chamariz” para a *RANKL*. A ausência de ligante disponível afeta a via de sinalização *RANK-RANKL* e atua como potente inibidor da formação de osteoclastos. A *OPG* é produzida principalmente pelos osteoblastos e é regulada por muitos reguladores metabólicos ósseos, como *IL-1*, *TNF*, *TGF-β* e vitamina D. A *PGE2* (prostaglandina) é secretada pelos osteócitos em situações de estresse e estimula a produção de *RANKL*; no entanto, os osteoblastos ativos na região de deposição óssea produzem *OPG*, que inativa a *RANKL*. Por conseguinte, as regiões onde os osteoblastos depositam osso novo terão pouca ou nenhuma atividade osteoclástica, em comparação com regiões circundantes que exibem maior atividade osteoclástica. Todas as substâncias que promovem a remodelação óssea pela diferenciação dos osteoclastos e reabsorção óssea atuam por meio do sistema *OPG/RANKL* na medula óssea (ROSS e PAWLINA, 2016).

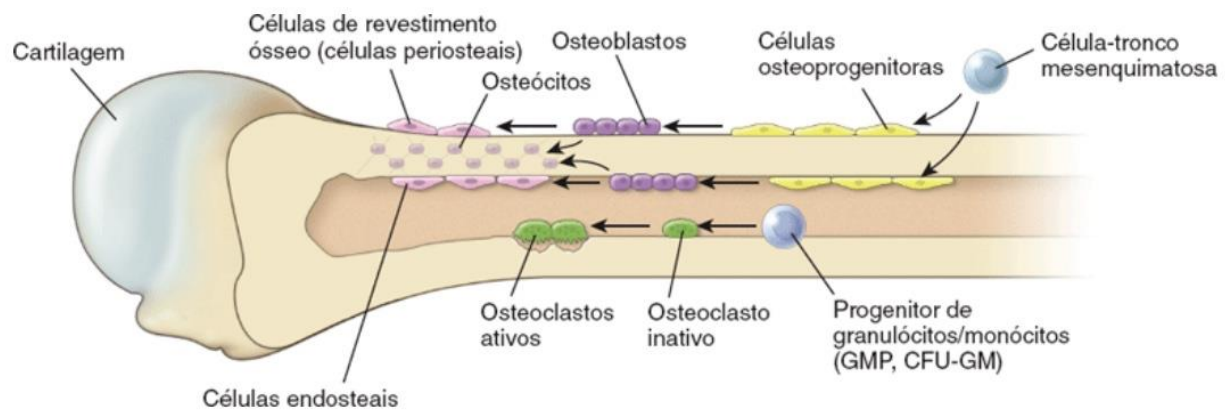


Figura 5: Desenho esquemático das células associadas a osso (ROSS e PAWLINA, 2016).

Em se tratando da formação óssea após a instalação do implante de Tícp, inicialmente, observa-se a formação de um tecido de granulação e do coágulo sanguíneo, sendo este a matriz biológica tridimensional de fibrina. A morfologia da superfície do implante é fundamental na retenção desta matriz que, por sua vez, induz as atividades celulares, como a ativação de plaquetas e de leucócitos, além de servir como guia para que as células osteogênicas possam migrar em direção ao implante (osteocondução). Assim, células mesenquimais, pré-osteoblastos e osteoblastos se aderem à superfície do implante, coberta por uma camada calcificada afibrilar, para produzir fibras de colágeno do tecido osteóide (ELIAS, VASCONCELLOS e RESENDE, 2012). Entretanto, o recrutamento e migração de uma população de células potencialmente osteogênicas não são suficientes para ocorrer a formação do osso na superfície do implante, pois há necessidade que ocorra a diferenciação dessa população em células secretoras maduras. Desta forma, após a migração das células através do coágulo sanguíneo e a adesão à superfície do implante ou do osso antigo, se diferenciam e formam o novo osso pela secreção da matriz da linha de cimento, que contém proteínas ósseas não colagenosas, proteoglicanas e cristais de fosfato de cálcio (DAVIES, 2007). A formação óssea é iniciada durante a primeira semana e, após alguns dias, osso imaturo e osso trabecular reparador estão presentes no espaço entre o implante e o tecido ósseo. Após 1 a 2 semanas, esse osso trabecular é gradualmente substituído por osso lamelar maduro, sofrendo constantes modificações através dos processos de osteogênese e reabsorção óssea, caracterizando a osseointegração (ELIAS, VASCONCELLOS e RESENDE, 2012).

Os implantes de Tícp são bioativos e ocorre equilíbrio representado por intervalo imunológico e inflamatório, ideal para osseointegração (ALBREKTSSON et al, 2014). A osseointegração, então, é um processo dinâmico, tanto na fase de estabelecimento, na qual ocorre uma interação entre reabsorção óssea nas regiões de contato e formação de osso nas áreas livres de contato, quanto na fase de manutenção, a qual é garantida pela contínua remodelação e adaptação à função (ELIAS, VASCONCELLOS e RESENDE, 2012).

3. CONCLUSÕES

- O titânio é um material biocompatível pela formação da camada de TiO_2 ;
- A camada de TiO_2 possui característica anfótera que é capacidade de atrair e adsorver do meio onde é inserido íons positivos e negativos;
- A interface entre o titânio e o novo osso apresenta uma fina camada com proteoglicanos e glicoproteínas que fornece um mecanismo de ligação entre o tecido duro e o Tícp;
- Não está claro como a superfície do Tícp promove ou inibe a osteogênese. Possivelmente, o êxito depende da osteogênese rápida em torno do implante, ou seja, da rápida adesão de osteoblastos na superfície do implante;
- A integração do implante ao osso dependerá de micromovimentos logo após a implantação. Sua ausência permite a cicatrização óssea de maneira adequada.

4. REFERÊNCIAS

1. ALBREKTSSON, T. et al. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? **Clin Implant Dent Relat Res.** 16(2):155-65, 2014.
2. ANUSAVICE, K. J. **Phillips – Materiais Dentários.** 11 ed, Elsevier : Rio de Janeiro, 2005.
3. BRUNETTE, D. M. et al. **Titanium in Medicine.** Material Science, Surface Science, Engineering, Biological Responses and Medical Applications. Springer, 2001.
4. BUSQUIM, T. P. **Estudo *in vitro* e *in vivo* da osseointegração de implantes de titânio com superfícies biomimetizadas.** Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciência dos Materiais. 2012.
5. CALLISTER, W. D. JR; RETHWISCH, D. G. **Materials Science and Engineering.** 10 ed, Hoboken, NJ : Wiley. 2018.
6. CHINELLATO, E. **Considerações sobre os aspectos biológicos da osseointegração do implante de Titânio.** Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas para a obtenção do grau de Especialista na área de Periodontia. Piracicaba. 1996. <http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?view=000778397>
7. DAVIES, J. E. **Bone bonding at natural and biomaterial surfaces.** Biomaterials. v.28. p.5058–5067, 2007.
8. ELIAS, C. N., LIMA, J. H. C. **Importância da qualidade da superfície dos implantes osseointegráveis na biofixação.** Rev. Bras. Implant., v. 7, n. 1, p.21-25, 2001.
9. ELIAS, C. N. **Implant Dentistry – A Rapidly Evolving Practice.** Factors Affecting the Success of Dental Implants. cap 14, p. 319-364, 2011.
10. ELIAS, C. N.; VASCONCELLOS, V. S. L.; RESENDE, C. R. S. **Análise dos Mecanismos Celulares Durante a Osseointegração dos Implantes.** 2012. http://www.metallum.com.br/7colaob/resumos/trabalhos_completos/04-050.doc
11. ORÉFICE, R. L.; PEREIRA, M. M.; MANSUR, H. S. **Biomateriais: Fundamentos e aplicações.** Cultura Médica. 2012. ISBN 85-7006-374-1.
12. ROSS, M. H.; PAWLINA, W. **Histologia – Correlações com Biologia Celular e Molecular.** 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
13. SILVIO, L. D. **Cellular response to biomaterials.** Woodhead Publishing Limited. ISBN 978-1-84569-358-9 (book). ISBN 978-1-84569-547-7 (e-book). CRC Press ISBN 978-1-4200-9373-5. CRC Press order number WP9373. 2009. www.woodheadpublishing.com