

Estresse oxidativo salivar em pacientes suscetíveis a peri-implantite: revisão integrativa

Ana Carolina Lippmann Parra
Álison Pereira Rodrigues
Cézar Spielmann
Karin Astrid Seehaber
Elken Gomes Rivaldo

RESUMO

Os implantes dentários, apesar da excelente capacidade reabilitadora, estão associados a alguns fatores desfavoráveis, como o desenvolvimento de infecções nos tecidos circundantes. A peri-implantite é definida como uma doença bacteriana, que inclui tanto tecidos moles, quanto uma perda progressiva e destrutiva do osso de suporte em implantes dentários. Há um aumento do estresse oxidativo nas doenças que acometem a cavidade bucal, tal como na doença periodontal, no câncer bucal, na ulceração aftosa recorrente, no líquen plano e na leucoplasia. Dentro deste contexto, o presente estudo teve como objetivo explorar todos os artigos que abordassem ao mesmo tempo, peri-implantite e estresse oxidativo (biomarcadores salivares) e saliva, que estivessem indexados na base de dados PubMed. Os artigos selecionados foram estudos científicos que responderam ao objetivo de acordo com a metodologia proposta. Para obtenção dos resultados foi realizado o cruzamento dos descritores nos periódicos odontológicos e, foram encontrados apenas quatro artigos referentes ao tema e contabilizados para análise descritiva, sendo eles originados em países distintos, com maior enfoque no ano de 2015 e, caracterizados como revisão de literatura e estudo transversal. Um maior número de estudos longitudinais que envolvam mais pacientes e técnicas robustas são necessários para auxiliar e determinar se a peri-implantite provoca um aumento nos níveis totais de biomarcadores de estresse oxidativo na saliva.

Palavras-chave: saliva; estresse oxidativo; biomarcadores; peri-implantite.

Salivar oxidative stress in peri-implantite susceptible patients: integration review

ABSTRACT

Dental implants, even if they have excellent rehabilitation capacity, are associated with some unfavorable factors, such as the development of surgery in the surrounding tissues. Peri-implantitis is defined as a bacterial disease, which includes both soft tissues and a progressive

Ana Carolina Lippmann Parra - Graduada em Odontologia -ULBRA Canoas, Brasil

Álison Pereira Rodrigues - Graduado em Odontologia -ULBRA Canoas, Brasil

Cézar Spielmann - Mestre em Odontologia da ULBRA Canoas, Brasil

Karin Astrid Seehaber - Mestra em Odontologia pela ULBRA Canoas, Brasil

Elken Gomes Rivaldo - Doutora em Gerontologia Biomédica pela PUCRS, Brasil

Autor Correspondente: Ms. Karin Astrid Seehaber. Av. Farroupilha, 8001. Prédio 59. Bairro São José, Canoas. Fone: (51) 3477921. Email: kaseehaber@hotmail.com

Stomatos	Canoas	Vol. 26	Nº 50	p.70-79	Jan./Jun. 2020
----------	--------	---------	-------	---------	----------------

and destructive loss of support bone in dental implants. There is an increase in oxidative stress in diseases affecting the oral cavity, such as periodontal disease, oral cancer, recurrent aphthous ulceration, flat fluid and leukoplakia. The present study aimed to explore all articles that address the same time period and oxidative stress (salivary biomarkers) and saliva, which can be indexed in the PubMed database. The articles were found in scientific studies that were submitted to a conventional proposal. The evaluation of the article of analysis of analytical predictors in the articles of the studies and accountingised statistics in this article, and the non-related knowledge studies, is not found transverse. The increase in the number of studies involving the longer period and the more robust rates, to aid and determine if a periplement causes an increase in the biomarkers levels of oxidative stress in saliva.

Keyword: saliva; oxidative stress; biomarkers; peri-implantitis.

INTRODUÇÃO

Os implantes dentários, apesar da excelente capacidade reabilitadora, estão associados a alguns fatores desfavoráveis, tais como: a condição sistêmica do paciente, o tabagismo, a qualidade óssea, a experiência do profissional, a compressão da prótese durante a osseointegração, o planejamento incorreto da prótese, a carga excessiva oclusal e a atividade para-funcional (1).

O insucesso dos implantes mostra-se na forma de infecções nos tecidos circundantes ao implante (2). Este tipo de infecção é denominado peri-implantite que é definida como uma doença bacteriana, que inclui tanto tecidos moles quanto uma perda progressiva e destrutiva do osso de suporte em implantes dentários. É diagnosticada através de aspectos clínicos e radiográficos (3).

A doença peri-implantar é o resultado de um desequilíbrio entre a carga bacteriana e a resposta do hospedeiro, além disso, pode decorrer de outras razões que geram inflamação como, por exemplo a profundidade de inserção do implante (4). A doença só é reversível se ocorrer algum tipo de intervenção (5). Deve ser tratada sistematicamente sendo essencial a remoção de placa bacteriana com terapia cirúrgica e/ou não cirúrgica para prevenir uma progressão e para preparar o defeito para os procedimentos regenerativos (6).

As doenças inflamatórias, doenças neuro-degenerativas, doenças do tecido conjuntivo, processos de envelhecimento, dentre outras causas, estão associadas a danos causados pelo estresse oxidativo. Tendo um aumento do estresse oxidativo nas doenças que acometem a cavidade bucal, tal como na doença periodontal, no câncer bucal, na ulceração aftosa recorrente, no líquen plano e na leucoplasia (7).

O estresse oxidativo é a consequência de um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, no corpo, em favor do primeiro (8).

O radical livre (RL) é o termo designado a um átomo ou molécula que possua um elétron desemparelhado na sua última camada eletrônica (9). Por causa desse elétron desemparelhado, tais átomos e moléculas apresentam alta reatividade. No organismo, os radicais livres são formados num cenário de reações de óxido-redução, em que ganham ou perdem o elétron desemparelhado, para que possam se estabilizar (10). A oxidação é

parte fundamental do metabolismo e da vida aeróbica, na qual o oxigênio é a fonte mais comum de RL em sistemas biológicos (11).

A produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (pró-oxidantes e oxidantes) ocorre de um modo fisiológico, em cada organismo vivo, sendo sua principal fonte endógena a cadeia de transporte de elétrons mitocondriais (12, 13).

O estresse oxidativo tem como marcadores principais malondialdeído (MDA) e Mieloperoxidase (MPO), os quais possuem atuação direta sobre as células e, podem alterar de forma negativa o mecanismo de defesa contra agentes infecciosos (14, 15). Com o aumento da severidade da doença pode haver uma relação linear entre estresse oxidativo, doença periodontal e doença sistêmica (3).

A saliva é um fluido rico em compostos orgânicos e inorgânicos como proteínas, enzimas, imunoglobulinas e vários íons. Dessa forma, muitos trabalhos têm quantificado e caracterizado esses componentes salivares, avaliando suas funções e seus efeitos sobre a cavidade bucal (16, 17). Assim, alguns estudos estão sendo realizados a fim de conhecer o perfil antioxidante neste biofluido (17).

Dentro deste contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar a literatura no que diz respeito ao estresse oxidativo salivar em pacientes suscetíveis a peri-implantite.

METODOLOGIA

Esta análise bibliográfica buscou obter todos os artigos que abordassem ao mesmo tempo periimplantite e estresse oxidativo (biomarcadores salivares) e saliva, que estivessem indexados na base *US National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED)*. Não houve restrição quanto à língua, período, tipo de publicação, sexo, idade. Houve restrição quanto à categoria do periódico (incluíram-se periódicos odontológicos). A consulta foi realizada no dia 9 de abril de 2018.

Buscou-se identificar os descritores para a busca, de acordo com os termos indicados pelos Descritores de Ciências da Saúde (DECS) e *Medical Subjects Heading (MeSH)*. Os termos utilizados foram: [(“peri-implantitis”) AND (oxidative stress) AND (biomarkers) AND (saliva)]. Foram excluídos os estudos que não tinham relação com a temática pesquisada.

O Quadro 1 mostra as estratégias de busca realizadas bem como as palavras-chave utilizadas. A primeira busca foi identificar a quantidade de artigos que abordam Saliva (Estratégia I). A seguir foi utilizado o filtro de categoria do periódico com o objetivo de encontrar somente artigos em periódicos odontológicos (Estratégia II). Para detecção de artigos que abordam Periimplantite foi utilizada a estratégia III. A seguir utilizou-se o filtro: periódicos odontológicos (Estratégia IV).

Quadro 1 - estratégias de busca realizadas com as palavras-chave.

Item	Critério	Estratégia de busca
I	Artigos sobre Saliva	("saliva")
II	Artigos sobre Saliva Filtro: Dental Journals	("saliva")
III	Artigos sobre Peri-implantite	("peri-implantitis")
IV	Artigos sobre Peri-implantite Filtro: Dental Journals	("peri-implantitis")
V	Artigos sobre Biomarcadores salivares	("biomarkers")
VI	Artigos sobre Biomarcadores salivares Filtro: Dental Journals	("biomarkers")
VII	Artigos sobre Estresse Oxidativo	("oxidative stress")
VIII	Artigos sobre Estresse Oxidativo Filtro: Dental Journals	("oxidative stress")

Permaneceram para leitura completa somente os artigos que tematizaram o estresse oxidativo e ao mesmo tempo biomarcadores salivar em pacientes com peri-implantite. Foi realizada a leitura do título, resumo e texto completo, quando disponível. As referências de cada artigo obtido foram consultadas e os artigos foram contabilizados também. Além disso, foi confeccionado um quadro resumo com os estudos e características (autor, ano, país de publicação, tipo de estudo, tema central ou secundário). Para a variável, tipo de estudo, as categorias foram às seguintes: revisão de literatura narrativa, revisão sistemática da literatura, ensaio clínico randomizado, coorte, caso controle, transversal, relato de caso e editorial.

RESULTADOS

O total de publicações na base de dados *PUBMED* sobre estresse oxidativo foi de 188.752 artigos. Artigos de estresse oxidativo em periódicos odontológicos totalizaram 458. Sobre saliva foram encontrados 54.654 artigos, em periódicos odontológicos foram totalizados 14.214 artigos. Sobre peri-implantite foram 1.846, em periódicos odontológicos foram 1.234 e sobre biomarcadores encontraram-se 719.062, em periódicos odontológicos 4.518 (Quadro 2).

Quadro 2 – Número de artigos encontrados em cada estratégia de busca

Estratégia de busca	Nº de artigos indexados no PUBMED
Artigos sobre estresse oxidativo	188.752
Artigos sobre estresse oxidativo em periódicos odontológicos	458
Artigos sobre saliva	54.654
Artigos sobre saliva em periódicos odontológicos	14.214
Artigos sobre peri-implantite	1.846
Artigos sobre peri-implantite em periódicos odontológicos	1.234
Artigos sobre biomarcadores	719.062
Artigos sobre biomarcadores em periódicos odontológicos.	4.518
Artigos sobre saliva, per-implantite e biomarcadores em periódicos odontológicos.	4

Após a pesquisa na base de dado PubMed foi realizado o cruzamento dos descritores nos periódicos e encontrados apenas quatro artigos referente ao tema e contabilizados para análise descritiva deste estudo (Figura 1).

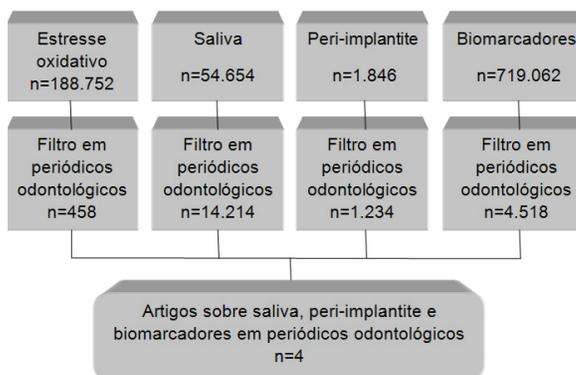


Figura 1 - fluxograma da revisão de literatura.

Em consequência da baixa prevalência de estudos sobre o tema proposto nota-se quanto à distribuição territorial que as publicações foram originadas em diferentes lugares sendo eles; China, Estados Unidos, Finlândia e Espanha (Figura 2).

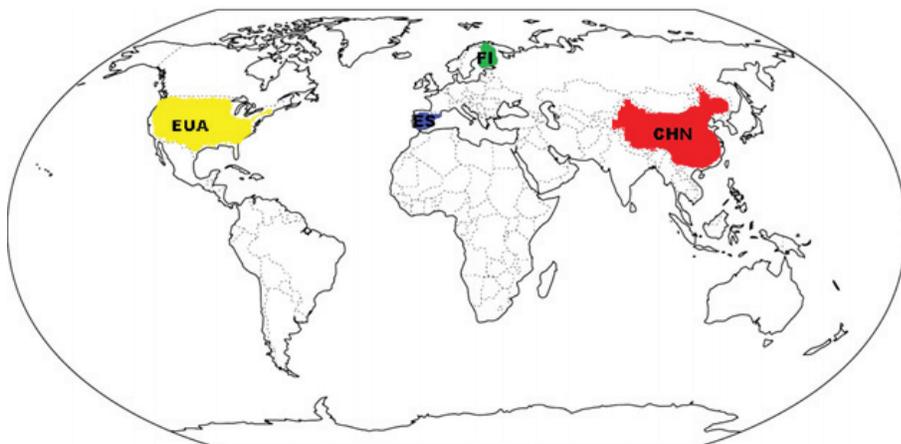


Figura 2 - publicações por países

O ano das publicações variou de 2015 a 2016. A maior prevalência de publicações sobre o tema ocorreu no ano de 2015. Quanto a distribuição dos periódicos de publicações dos 4 artigos, observa-se que os estudos foram publicados nas revistas *Clinical Oral Implants Research*, *Dental Clinics of North America*, *Clinica Implant Dentistry* e *Periodontology 2000*.

Em relação ao tipo de estudo foram classificados em revisão de literatura e estudo transversal. Os descritores eram citados na maioria das vezes no título e texto dos artigos seleccionados, sendo apresentados de forma mais clara nas suas considerações. (Quadro3)

Quadro 3 – perfil das publicações

Autor, País e Ano	Periódico	Título	(1) Stress oxidativo (2) Saliva (3) Biomarcadores Peri-implantite (4) Citado em:	Tipo de estudo	Considerações
Acharya, CHN, 2016	<i>Clinical Oral Implants Research</i>	<i>Salivary IL-1b and red complex bactéria as predictors of the inflammatory status in sub-peri-implant niches of subjects with peri-implant mucositis</i>	(2) título, resumo e texto (3) resumo e texto (4) título, resumo e texto	Estudo transversal	Biomarcadores salivares poderiam distinguir os agentes pró-inflamatórios "altos" em <i>PMJ sites</i> somente em indivíduos sem suscetibilidade à doença periodontal. Suscetibilidade periodontal pode impactar a resposta imuno-inflamatória em nichos sub-peri-implantares daqueles com peri-implantite.
Hemecen-huja, EUA, 2015	<i>Dental Clinics of North America</i>	<i>Biologic Markers of Failing Implants</i>	(2) resumo e texto (3) título, resumo e texto (4) resumo e texto	Revisão de literatura	A concentração elevada salivar de MIP-1 é também um preditor de risco. Quatro biomarcadores do fluido oral também podem ser utilizados para indicar a resposta terapêutica e têm sido recentemente mostrados como sendo úteis no presente papel.
Sánchez-Siles, ES, 2015	<i>Clinical Implant Dentistry</i>	<i>Salivary Concentration of Oxidative Stress: Biomarkers in a Group of Patients with Peri-Implantitis: A Transversal Study</i>	(1, 2, 3, e 4) Título, resumo e texto	Estudo transversal	A concentração salivar de marcadores de estresse oxidativo em pacientes com periimplantite e sem periodontite não é maior do que a encontrada em pacientes saudáveis.
Sorsa, FI 2015	<i>Periodontology 2000</i>	<i>Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases</i>	(3) texto	Revisão de literatura	O total da quantidade de fluido gengival crevicular de metaloproteinase da matriz-8 no grupo placebo mostrou um aumento após 6 meses de tratamento, em comparação com 3 meses de tratamento e diminuiu ao longo de 6 meses.

DISCUSSÃO

O resultado mais relevante deste estudo foi identificar o baixo número de publicações envolvendo estresse oxidativo salivar em pacientes suscetíveis a peri-implantite. Apesar, da doença periodontal acometer grande parte da população e a maioria dos estudos sobre estresse oxidativo salivar estarem relacionados com a saúde periodontal este tema ainda é deficiente e pouco abordado na literatura científica.

Segundo Siles et al.(18), a concentração de mieloperoxidase foi ligeiramente superior no grupo com periimplantite do que no grupo com implantes saudáveis e, o grupo sem implantes não apresentou diferenças significativas ($p=0,584$). Os níveis totais salivares de MDA e MPO encontrados não são significantes para confirmar uma correlação entre peri-implantite, estresse oxidativo e certas doenças sistêmicas. A peri-implantite não causa danos oxidativos capazes de quantificar na saliva total.

De acordo com o estudo de Huja et al.(19), a literatura foi avaliada no que diz respeito aos biomarcadores das proteínas detectadas no fluido crevicular ao redor do implante, para fornecer informações sobre a biologia subjacente da doença e especificidade da fase da doença. A concentração elevada salivar de (proteína inflamatória de macrófagos) MIP-1 é também um preditor de risco. Quatro biomarcadores do fluido oral também podem ser utilizados para indicar a resposta terapêutica e têm sido recentemente mostrados como sendo úteis no presente papel.

Concluiu-se que os biomarcadores salivares poderiam distinguir os respondedores pró-inflamatórios “altos” em *PMsites* somente em indivíduos sem suscetibilidade à doença periodontal. Suscetibilidade periodontal pode impactar a resposta imuno-inflamatória em nichos sub-peri-implantares daqueles com peri-implantite. (20)

Em consequência do baixo número de publicações que relatem o tema proposto, torna difícil abordar discussões relevantes, como é o caso do estudo de Sorsa et al. (21) que não foi significativo, pois não se obteve correlação com o tema proposto.

Levando em consideração o problema em questão e o pequeno número de artigos publicados, novos estudos longitudinais são necessários em pacientes com um maior número de implantes afetados pela periodontite, para determinar se a peri-implantite provoca um aumento nos níveis totais de biomarcadores de estresse oxidativo na saliva. Igualmente, pesquisas mais específicas, nas três fases da periimplantite: inflamação, destruição do tecido conjuntivo e de reabsorção do osso e, a utilização do painel de biomarcadores para identificá-los, auxiliariam para definir e melhorar estratégias que tratem a peri-implantite.

CONCLUSÃO

A partir da presente revisão, concluiu-se que poucos estudos têm abordado biomarcadores de peri-implantite.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adell, R. et al. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *International Journal of Oral Surgery*, v. 10, p. 387-416, 1981.
2. 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; 10:387e416.
3. Albrektsson T, Isidor F. Consenso relatar: terapia de implantação. In: Lang NP, Karring T, eds. *Anais do 1º Workshop Europeu sobre Periodontology*. Vol. cds. Berlin: Quintessence, 1994: 365-369.
4. Van der Veen BS, de Winther MP, Heeringa P. mieloperoxidase: mecanismos moleculares de ação e sua relevância para a saúde humana e doenças. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11: 2899-2937.
5. Francio L, Souza AM, Storrer CLM., Deliberador TM, Sousa AC, Piazzatto E, Lopes TR. Tratamento da peri-implantite: revisão da literatura. *Revista Sul-Brasileira de Odontologia*. Joinville. 2008; 5(2):75-81.
6. Schwarz F & Becker J: *Peri-implant Infection: Etiology, Diagnosis and Treatment*. Quintessence Publishing 2007.
7. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 2001; 85:162-9.
8. Túnez I, Feijóo H, Huerta L, et al. O efeito da in fl iximab sobre o estresse oxidativo na crônica em inflamatória doença articular. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1259-1267.
9. Halliwell B, Gutteridge J. M. C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 2.ed. Oxford: Clarendon Press 1989.
10. Cohen MV. Free radicals in ischemic and reperfusion myocardial injury: is this time for clinical trials? *Ann Intern Med* 1989; 111: 918-31.
11. Visioli F, Keaney JJF, Halliwell B.; *Cardiovasc. Res.* **2000**, 47, 409.
12. Tsimikas S. biomarcadores oxidativo no diagnóstico e prognóstico das doenças cardiovasculares. *Am J Cardiol* 2006; 98: 9-17.
13. Wang W, Jian Z, Guo J, aumentar os níveis de mieloperoxidase Ning X. soro em pacientes com artrite reumatóide activa. *Life Sci* 2014; 117: 19-23.
14. Van der Veen BS, de Winther MP, Heeringa P. mieloperoxidase: mecanismos moleculares de ação e sua relevância para a saúde humana e doenças. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11: 2899-2937.
15. Battino, M., Bullon, P., Wilson, M. & Newman, H. (1990) A lesão oxidativa e inflamatória em doenças periodontais: o desafio de antioxidantes para os radicais livres e espécies de oxigénio reactivas. *Comentários críticos em Biologia Oral e Medicina* 10: 458-
16. Greabu M. Could constituent saliva the first line of defense against oxidative stress? *Rom J Intern Med*. 2007;45(2):209-13
17. Aizenbud D, Peri-Front Y, Nagler RM. Salivary analysis and antioxidants in cleft lip and palate children. *Arch Oral Biol* 2008; 53:517-22.
18. Siles MF, Azorin JL, Sánchez NS, Meseguer LC, Alonso FC, Salivary Concentration of Oxidative Stress. Biomarkers in a Group of Patients with. Peri-Implantitis: A Transversal Study. *Clínical Implant Dentistry*, 2015.

19. Huja PE, Hasan I, Miller CS. Biologic Markers of Failing Implants, Dental Clinics of North America, 2015.
20. Acharya A, Koh LM, Kheur S. Salivary IL-1b and red complex bacteria as predictors of the inflammatory status in sub-peri-implant niches of subjects with peri-implant mucositis. Clinical Oral Implants Research, 2016.
21. Sorsa T, Gursoy UK, Nwhator S, Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. Periodontology 2000. 2015.