

João José Patrício Serrador

**Contributos dos suplementos alimentares para
resolver problemas de fixação de implantes
dentários e as sucessivas perdas dos mes-
mos: relato retrospectivo de caso**

Orientadora: Professora Doutora Maria Do Céu Costa

**Universidade Lusófona – Centro Universitário de Lisboa
Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde**

Lisboa
2022

João José Patrício Serrador

Contributos dos suplementos alimentares para resolver problemas de colocação de implantes dentários e as sucessivas perdas dos mesmos: relato de caso

Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do Grau de Mestre em Produtos de Saúde e suplementos alimentares, no Mestrado em Produtos de Saúde e suplementos alimentares, conferido pela Universidade Lusófona – Centro Universitário de Lisboa, no dia 16/12/2022, perante o júri, com o Despacho de Nomeação Nº12/2022, de 12 de dezembro de 2022, com a seguinte composição:

Presidente: Prof^ª. Doutora Catarina Fialho Rosado

Arguente: Prof. Doutor Mário Simões

Orientadora: Prof^ª. Doutora Maria do Céu Costa

Universidade Lusófona – Centro Universitário de Lisboa

Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2022

Dedicatória

DEDICO O MEU TRABALHO

À MINHA MULHER

1º POR SER A TRAVE DO MEU EQUILÍBRIO

2º PORQUE SE NÃO FOSSES TU ESTE TRABALHO NÃO SERIA REALIZADO

AOS MEUS FILHOS

GONÇALO, DORA, JOÃO, PELO INCONDICIONAL APOIO E INCENTIVO QUE DERAM À MINHA EVOLUÇÃO

AOS MEUS NETOS

POR EXISTIREM.

A IDADE NUNCA SERÁ UM ENTRAVE AO CONHECIMENTO.

O QUE IMPORTA É A ENTREGA, DEDICAÇÃO E AMOR QUE DAMOS AO QUE FAZEMOS.

MAS ATENÇÃO O FRACASSO NÃO É FATAL

“POR VEZES SENTIMOS QUE AQUILO QUE FAZEMOS NÃO É SENÃO UMA GOTA DE ÁGUA NO MAR. MAS O MAR SERIA MENOR SE LHE FALTASSE UMA GOTA”

(MADRE TERESA DE CALCUTÁ)

Agradecimentos

À MINHA ORIENTADORA PROFESSORA DOUTORA MARIA DO CÉU COSTA, PELO CONHECIMENTO, DISPONIBILIDADE, TRABALHO E PACIÊNCIA QUE SEMPRE ME DISPENSOU.

À MINHA CO-ORIENTADORA PROFESSORA DOUTORA ALDA PEREIRA DA SILVA, PELO SEU CONHECIMENTO QUE SEMPRE DISPONIBILIZOU AO SEU ENTUSIASMO NESTE TRABALHO, PELA PARTILHA E AJUDA QUE NUNCA RECUSOU, A UTILIDADE DA DISCUSSÃO CIENTÍFICA QUE MANTIVEMOS, ESPERO QUE PARA BEM DO PRÓXIMO.

AO MEU DOENTE QUE SEMPRE SE DISPONIBILIZOU PARA EFETUAR TODOS OS EXAMES NECESSÁRIOS PARA O ESTUDO.

AO MEU E COLEGA JOÃO PELA AJUDA E RESTRUTURAÇÃO DO PRESENTE TRABALHO.

A TODOS AQUELES QUE DE ALGUMA FORMA CONTRIBUÍRAM PARA A MINHA ELEVAÇÃO, OBRIGADO

Resumo

Enquadramento: A resistência óssea é dependente dos níveis de cálcio plasmáticos e, de acordo com a Orientação técnica Nº: 13/DSCS/DPCD/DSQC da Direção-Geral da Saúde sobre suplementos de Cálcio (Ca^{2+}) e Vitamina D em pessoas idosas, as pessoas com mais de 65 anos têm indicação para realizar suplementação com cálcio e vitamina D, com precauções. Aproximadamente 99% do Ca^{2+} corporal encontra-se no esqueleto, principalmente sob a forma de cristais de hidroxiapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. O restante (1%) encontra-se nos dentes, tecidos moles e no fluido extracelular.

Objetivo e Justificação do Estudo: Relatar o caso de um paciente geriátrico com perimplantite que revelou rejeição permanente a implantes e ao qual foi feita uma abordagem não farmacológica de suplementação complementarmente a uma profilaxia anti-infeciosa. Embora a eficácia da Suplementação com Vitamina D3 em Osteointegração de Implantes seja muito referenciada, continuam a ser necessários mais estudos, com mais evidências para que se pretendeu contribuir com o presente estudo.

Descrição do caso: Um homem de 65 anos de idade que demonstra repetidamente rejeição *in loci* (localizações múltiplas) a implantes dentários. Ele estava sob profilaxia anti-infeciosa e um regime de suplementação complementar. Nenhum histórico familiar de doença óssea ou de má nutrição. Estudos laboratoriais apresentam alto nível de Ferritina, GGT e Homocisteína e baixo nível de 25-Hydroxyvitamina D assim como em determinada altura apresenta osteomalacia. A ortopantomografia apresenta perimplantite nos implantes existentes. Aos 5/6 anos de idade, o seu Médico efetuou-lhe uma transfusão de sangue de ambos os pais, não sabendo para que efeito.

Intervenção: Optámos por uma abordagem complementar baseada num regime dietético e suplementar alimentar. Com o regime aplicado o paciente deixou de apresentar osteomalacia dando-nos mais possibilidades de integração de implantes.

Conclusão: A falta de osteointegração é dependente dos níveis de cálcio plasmáticos assim como a diminuição da massa óssea e alteração da qualidade microestrutura do osso. Contudo, a falta de resposta à suplementação e a existência de hiperhomocisteinemia ligeira levou à pesquisa e identificação, no paciente, de um Polimorfismo do MTHFR C-677-T, em que ocorre a troca do Aminoácido ALANINA na posição 222 por VALINA, devido à substituição de uma CITOSINA por uma TIMIDINA no nucleótido 677. Esta mudança produz grandes reduções da atividade da enzima MTHF, as quais justificam a falta de resposta do paciente. Recomenda-se que sejam investigados os polimorfismos genéticos quando são diagnosticadas alterações teciduais orais levando tanto à perda precoce de dentes e falha de osteointegração de implantes.

Palavras-Chave

Implantes, Suplementação; Vitamina D e Cálcio; Homocisteína; Níveis de Ca^{2+} ; Vitamina D3; Vitamina K2; Magnésio; Osteointegração de implante dentário; Saúde esquelética; Perimplantite dentária; Ortopantomografias e Raio-X periapical

Abstract

Framework: Bone strength is dependent on plasma calcium levels and, in accordance with Technical Guidance N°: 13/DSCS/DPCD/DSQC of the Directorate-General for Health on Calcium (Ca²⁺) and Vitamin D supplements in elderly people, people over 65 years of age are recommended to supplement with calcium and vitamin D, with precautions. Approximately 99% of body Ca²⁺ is found in the skeleton, mainly in the form of hydroxyapatite crystals [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂]. The remainder (1%) is found in the teeth, soft tissues and extracellular fluid.

Objective and Justification of the Study: To report the case of a geriatric patient with peri-implantitis who revealed permanent rejection of implants and who was given a non-pharmacological approach of supplementation in addition to anti-infectious prophylaxis. Although the effectiveness of Supplementation with Vitamin D3 in Osteointegration of Implants is widely referenced, further studies are still needed, with more evidence to which this study intended to contribute.

Case description: A 65-year-old male who repeatedly demonstrates *in loci* (multiple locations) rejection of dental implants. He was on anti-infective prophylaxis and a supplemental supplementation regimen. No family history of bone disease or malnutrition. Laboratory studies show high levels of Ferritin, GGT and Homocysteine and low levels of 25-Hydroxyvitamin D, as well as osteomalacia at some point. Orthopantomography shows peri-implantitis in existing implants. At 5/6 years of age, his Doctor gave him a blood transfusion from both parents, not knowing for what purpose. We opted for a complementary approach based on a dietary and supplementary diet. With the regimen applied, the patient no longer had osteomalacia, giving us more possibilities for implant integration.

Intervention: We opted for a complementary approach based on a dietary regimen and supplementary food. With the regimen applied, the patient no longer had osteomalacia, giving us more possibilities for implant integration.

Conclusion: The lack of osteointegration is dependent on plasma calcium levels as well as the decrease in bone mass and alteration of the microstructure quality of the bone. However, the lack of response to supplementation and the existence of

mild hyper homocysteinemia led to the research and identification, in the patient, of a Polymorphism of the MTHFR C-677-T, in which the Amino Acid ALANINE at position 222 is replaced by VALINE, due to the replacement of a CYTOSINE by a THYMIDINE at nucleotide 677. This change produces large reductions in the activity of the MTHF enzyme, which explain the patient's lack of response. It is recommended that genetic polymorphisms be investigated when diagnosing oral tissue alterations leading to both early loss of teeth and failure of osteointegration of implants.

Keywords

Implants, Supplementation; Vitamin D and Calcium; Homocysteine; Ca²⁺ levels; Vitamin D levels; Vitamin K2; Magnesium; Implantation osteointegration; Dental peri-implantitis; Bone demineralization; Orthopantomography and Periapical X-ray

Índice

Dedicatória.....	I
Agradecimentos.....	III
Resumo.....	V
Abstract.....	VII
Índice de Tabelas.....	XI
Índice de Figuras.....	XIII
Abreviaturas.....	XV
I. Introdução.....	1
I.1. Metabolismo do osso.....	1
I.2. Colagénio.....	1
<i>I.2.A. Função do colagénio.....</i>	<i>2</i>
I.3. Osteointegração.....	3
I.4. Osteodesintegração.....	4
II. Objetivos.....	5
III. Métodos.....	5
III.1. Estudo de caso.....	5
IV. Descrição do caso.....	6
IV.1. Sinopse.....	6
<i>IV.1.A. Diagnóstico e Intervenções.....</i>	<i>7</i>
<i>IV.1.B. Medicação e Suplementação.....</i>	<i>11</i>
IV.2. Imagiologia.....	13

V. Discussão.....	14
V.1. História clínica pregressa.....	14
V.2. História clínica atual.....	15
V.3. Evolução do paciente.....	15
V.3.A. O microbioma oral associado às infeções periimplantares.....	16
V.3.B. Disbiose como fator determinante da patologia oral e sistémica: importância do microbioma.....	17
V.4. Análise microbiológica e radiográfica da perimplantite induzida por ligaduras com diferentes superfícies de implante dentário	17
V.5. Importância da nutrição adequada na prevenção da massa óssea.....	17
V.6. Conceito de Homocisteína.....	20
V.6.A. Vias metabólicas.....	21
V.6.B. O que é a Homocistinúria clássica?.....	22
V.6.C. Como se transmite?.....	22
V.6.D. De onde provém a homocisteína?.....	23
V.6.E. Como se manifesta?.....	23
V.6.F. Homocistinúria – Como se diagnostica?.....	24
V.6.G. Como se trata?.....	24
V.6.H. Situações especiais.....	24
V.7. Síntese da Cisteína.....	26
V.7.A. Principais vias metabólicas.....	26
V.7.B. Erros do metabolismo de aminoácidos que contêm enxofre.....	26
V.8. Resumo.....	27
VI. Conclusão.....	28
VII. Referências Bibliograficas.....	30

Índice de Tabelas

Tabela 1. Diagnósticos ou intervenções realizadas e respetivas datas.....	7
Tabela 2. Valores de Ferritina, Vit D e Cálcio.....	11
Tabela 3. Análises hormonais.....	12
Tabela 4. Monitorização da Vit D	12
Tabela 5. Análises bioquímicas consideradas.....	19
Tabela 6. Análises bioquímicas.....	19
Tabela 7. Tipologia da atividade da enzima MTHFR.....	26

Índice de Figuras

Figura 1. Esquema da estrutura do colagénio.....	2
Figura 2. O colagénio como componente essencial de vários tecidos conjuntivos.....	3
Figura 3. Análises bioquímicas em 3 colheitas separadas ca. 4 meses.....	10
Figura 4. Análises de indicadores de Patologia após administração de Vitamina D3 e Vitamina K2 (menaquinona-7).....	10
Figura 5. Evolução dos valores da Homocisteína após suplementação.....	11
Figura 6. Status radiológico da arcada superior e inferior.....	13
Figura 7. A - Bolsa periodontal com compromisso da peça dentária 32; B - Porção radicular intraósseo de 50%, lamina duras inflamadas, do bloco antero-inferior; C - Infecção periodontal da peça 12, e perda da tabua óssea palatina. Imagens obtidas a 13 de Janeiro de 2017.....	13
Figura 8. A - Implantes colocados em 16 e 17; B - Implantes colocados em 42; C - Implantes colocados em 32; D - Implantes colocados em 35 e 37. Imagens obtidas a 3 de Fevereiro de 2017.....	14
Figura 9. A – Perimplantite; B - Imagem com falta de substância óssea, por perda de implante em 32; C - Perimplantite em 35 e 37. Imagens obtidas a 15 de Março de 2017.....	14
Figura 10. Proposta de mecanismo provável para desenvolvimento de osteoporose e sua relação com o metabolismo da homocisteína.....	21
Figura 11. Homocisteína, $C_4H_9NO_2S$	23
Figura 12. Metabolismo da Homocisteína.....	25

Abreviaturas

ACSS – Administração Central do Sistema de Saúde

EAs – Efeitos Adversos

HAP – hipertensão arterial pulmonar

IR – Investigador Responsável

OMS – Organização Mundial de Saúde

S.A. – Suplementos Alimentares

SNS – Sistema Nacional de Saúde

Ca²⁺ - Cálcio

Vit D3 – Vitamina D3

Vit K2 – Vitamina K2

Mg²⁺ - Magnésio

DV – Dimensão Vertical

ATM – Articulação Temporo-Mandibular

PPR – Prótese Facial Removível

PhZn – Fosfato de Zinco

L-PRF – Leucócito- Plaquetas Ricas em Fibrina

HHcy – Hiperhomocisteinemia

He – Homocisteína

SAM – S. Adenosil-Metionina

CBS – Cistationa β sintetase

MTHR – Metileno-Tetra-hidrofolato-redutase

5-MTHR – 5-Metileno-Tetra-hidrofolato-redutase

5-MTH – 5-Metileno Tetra-hidrofolato

tHcy – Concentração sérica de homocisteína total

SIC – Informação dita pelo paciente

I. INTRODUÇÃO

I.1. Metabolismo do osso

O osso é um tecido metabolicamente ativo que responde a alterações na ingestão alimentar e no estado nutricional. É ~ 35% de proteína, principalmente colagénio, que fornece uma estrutura orgânica para o mineral ósseo. O mineral é o restante ~ 65% do tecido ósseo e é composto principalmente de cálcio e fosfato em uma forma que é estruturalmente semelhante ao mineral dentro do grupo da apatita. O tecido esquelético está em constante renovação por meio da reabsorção pelos osteoclastos associada à formação pelos osteoblastos. Nesse sentido, o equilíbrio ósseo geral é determinado pela contribuição relativa de cada um desses processos. Além de macro minerais como cálcio, fósforo e magnésio, que têm papéis bem conhecidos na saúde óssea, oligoelementos como boro, ferro, zinco, cobre e selénio também afetam o metabolismo ósseo. Os efeitos dos oligoelementos no metabolismo esquelético e nas propriedades do tecido podem ser indiretos por meio da regulação do metabolismo macro mineral, ou diretos, afetando a proliferação ou atividade dos osteoblastos ou osteoclastos ou, finalmente, por meio da incorporação na matriz mineral óssea (Gaffney-Stomberg, 2019).

I.2. Colagénio

O **colagénio** é uma importante proteína do corpo dos animais, representando entre 25% e 30% de toda proteína corporal. Essa proteína fibrosa é constituída por cadeias peptídicas formadas por aminoácidos como glicina, prolina e a hidroxiprolina. A sequência de aminoácidos dos colagénios, independentemente do tipo, contém um aminoácido **glicina** repetido a cada terceira posição dessa sequência.

As fibrilas de colagénio são formadas por meio da polimerização do tropocolagénio (unidades moleculares). O tropocolagénio é constituído por três cadeias polipeptídicas que estão organizadas em tríplice hélice. O tropocolagénio agrega-se em

microfibrilas, as quais se juntam para formar fibrilas, nos colagénios tipo I, II e III. Nos tipos I e III, essas fibrilas formam as fibras.

O tropocolagénio (moléculas de colagénio) é formado por três cadeias polipeptídicas arranjadas em tríplice hélice (Figura 1). O colagénio possui uma estrutura molecular relativamente simples e não é solúvel em água. Essa insolubilidade é o resultado da grande quantidade de aminoácidos hidrofóbicos da proteína. Geralmente, o colagénio apresenta-se, *in vivo*, em coloração branca e opaca.

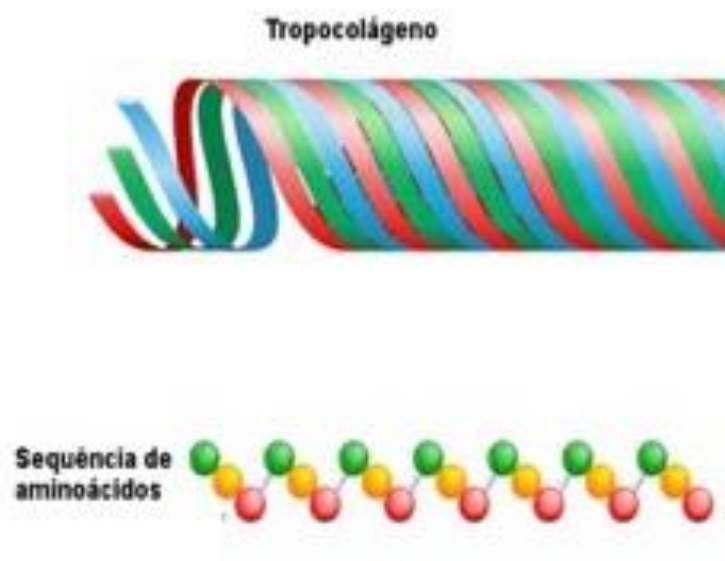


Figura 1. Esquema da estrutura do colagénio.

1.2.A. Função do colagénio

O colagénio destaca-se por ser um componente essencial de vários tecidos conjuntivos, sendo encontrado na pele, nas cartilagens, nos ossos e nos tendões (Figura 2). Apresenta a função de contribuir com a resistência, coesão e elasticidade dos tecidos em que está presente. Essa proteína é responsável por garantir a integridade da matriz extracelular ou ainda atuar na fixação de células nessa matriz. Também apresenta papel importante na cicatrização e regeneração.



Figura 2. O colagénio como componente essencial de vários tecidos conjuntivos. Fonte: SANTOS, Vanessa Sardinha dos. "Colagénio"; *Brasil Escola*. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/biologia/colageno.htm>. Acesso em 08 de dezembro de 2021.

I.3. Osteointegração

O sucesso clínico a longo prazo de implantes dentários endósseos está criticamente relacionado a um amplo contato direto osso-implante. Esta condição é chamada de osteointegração e é alcançada garantindo uma estabilidade mecânica primária ao implante imediatamente após a implantação. Tanto a estabilidade primária quanto a osteointegração são favorecidas por superfícies de implantes micro-ásperas que são obtidas por diferentes técnicas de implantes de titânio ou revestindo o titânio com diferentes materiais. A cavidade perfurada no osso hospedeiro é comparável a uma ferida óssea comum. Na resposta óssea precoce ao implante, o primeiro tecido que entra em contato com a superfície do implante é o coágulo sanguíneo, com atenção especial às plaquetas e fibrina. A cicatrização do tecido peri-implantar começa

com uma resposta inflamatória à medida que o implante é inserido na cavidade óssea, mas uma camada calcificada afibrilar precoce comparável à lâmina limitante ou linhas incrementais no osso é apenas observável na superfície do implante tanto em condições *in vitro* quanto em condições *in vivo*. Logo no primeiro dia da implantação, células mesenquimais, pré-osteoblastos e osteoblastos aderem à superfície do implante coberta pela camada calcificada afibrilar para produzir fibrilas de colágeno do tecido osteóide. Poucos dias após a implantação, um osso tecido e, em seguida, um osso trabecular reparador com trabéculas ósseas delimitando grandes espaços medulares ricos em vasos sanguíneos e células mesenquimais estão presentes no espaço entre o implante e o osso hospedeiro. A osteogênese peri-implantar pode prosseguir do osso hospedeiro para a superfície do implante (osteogênese distante) e da superfície do implante para o osso hospedeiro (osteogênese de contato) na chamada formação óssea de novo. Essa resposta óssea precoce ao implante gradualmente se desenvolve em uma fixação biológica do dispositivo e consiste na deposição precoce de um osso reparador recém-formado apenas em contato direto com a superfície do implante. Atualmente, a osteoporose senil e pós-menopausa é extremamente difusa na população e tem consequências importantes no sucesso clínico dos implantes dentários endósseos. Em particular, as condições metabólicas sistêmicas e morfológicas do local não são favoráveis à estabilidade primária, fixação biológica e osteointegração final. Uma boa fixação biológica precoce pode permitir a redução do tempo antes do carregamento do implante, favorecendo o procedimento clínico de carregamento precoce ou imediato do implante. O osso trabecular na fixação biológica do implante é gradualmente substituído por um osso lamelar maduro que caracteriza a ossoeintegração do implante. Como consideração final, o osso lamelar maduro observado em implantes osteointegrados nem sempre é o mesmo, pois ocorre um turnover biológico no osso peri-implantar até 1 mm da superfície do implante, tanto com processos de osteogênese quanto de reabsorção óssea (Marco et al., 2005).

I.4. Osteodesintegração

Esta situação em particular, reveste-se de características como qualquer outra inflamação, no entanto há que tentar descobrir os mecanismos envolventes que levam à constante perda dos implantes.

Foram pesquisadas no *PubMed* as causas principais das perdas de implantes dentários.

Perimplantite, definição:

Perimplantite é uma condição patológica que ocorre em tecidos ao redor de implantes dentários, caracterizada por inflamação no tecido conjuntivo peri-implante e perda progressiva do osso de sustentação (Schwarz et al., 2018).

Na situação não foram pedidos exames aos LINFÓCITOS T (responsáveis quando diminuídos pela inflamação), nem da alteração da função leucocitária (Cosmi et al., 2014).

Dada a incerteza do tratamento mais apropriado para esta anomalia e devido ao impacto na qualidade de vida do paciente, o objetivo deste trabalho foi, ao relatar um caso raro, encontrar soluções para a situação.

II. OBJETIVOS

1. Relatar o caso de um paciente adulto com perdas sucessivas de implantes dentários. Colocados em várias fases e com valores analíticos diferentes, como se relata mais adiante.
2. Com este trabalho pretende-se incentivar os Médicos, sobretudo os Implantologistas, para a necessidade de investigar todas as possíveis causas que possam levar à perda de implantes dentários tanto a curto como a médio prazo, tentando saber a relação causa/efeito, e discutindo a abordagem a esta anomalia.

III. MÉTODOS

III.1. Estudo de caso

Hipótese de investigação: Mantendo os níveis ideais dos elementos químicos [Ca^{2+} /Vit D₃, Vit. K₂, e magnésio (Mg^{2+})], consegue-se manter a saúde esquelética, diminuindo o risco de osteomalacia.

IV. DESCRIÇÃO DO CASO

Um homem (65 anos) que compareceu na consulta de medicina dentária em 31 de Maio de 2016, com dor irradiada para temporal bilateral, dor na abertura da boca, com estalidos e crepitações bilaterais, grandes destruições coronárias em todas as peças dentárias, atingindo nalgumas os 50%, ausência das peças 16, 17, 18, 36, 37, e 38. No mesmo dia da consulta executou-se um status radiológico, que permitiu observar falsa classe III devido à perda da DV. Processos infecciosos nas peças 22, 42, e 32, que não permitem mastigação confortável. Observou tratar-se de doente bruxómano, com disfunção da ATM bilateral.

Em consulta de Cirurgia Dentária foi realizada exodontias seriadas das peças dentárias 41, 42, 32, e 31, com implantação imediata em 42 e 32, colocados com o torque de $> 50 \text{ NW/cm}^2$ + PPR (prótese parcial removível). Implantes individuais nos locais correspondentes às peças dentárias 16, 17, 36, e 37, colocados com o torque de 35 NW/cm^2 , colocadas tampas de cicatrização de 2 m/m.

Ao fim de 20 dias o implante 36, apresentava mobilidade grau III (os restantes sem alteração). Foi prescrita Minociclina 100 mg/dia, durante 30 dias (para diminuir a proliferação fibroblástica) e ainda Colecalciferol (Vigantol) 50 gotas ao pequeno-almoço e como desinfectante Clorhexidina colutório a 0,12%. Vinte e três dias depois teve de ser feita a remoção dos implantes 42/36, por perimplantite, e o implante 32 saiu espontaneamente.

Foram sucessivamente administrados os seguintes suplementos: Vitamina C, Vigantol, Betaina 300 mg + 25 mg pepsina, modulador de Homocisteína (trimetilglicina, Vit B6, B12 e ácido fólico) e monitorizadas as suas dosagens em função dos indicadores bioquímicos.

IV.1. Sinopse

O doente compareceu na consulta de medicina dentária em 31 de Maio de 2016, com dor irradiada para temporal bilateral, dor na abertura da boca, com estalidos e crepitações bilaterais, grandes destruições coronárias em todas as peças dentárias, atingindo nalgumas os 50%.

AUSÊNCIA DAS PEÇAS 16, 17, 18, 36, 37, e 38.

No mesmo dia da consulta executou-se um status radiológico, que permitiu observar falsa classe III devido à perda da DV. Processos infecciosos nas peças 22, 42, e 32, que não permitem mastigação confortável.

Ainda observou-se tratar-se de doente bruxómano, com disfunção da ATM bilateral.

Enviou-se o doente para a consulta de Cirurgia Dentária

IV.1.A. Diagnóstico e Intervenções

Tabela 1. Diagnósticos ou intervenções realizadas e respetivas datas (continua nas páginas 8 e 9).

Data	Diagnóstico/Intervenções
2016	
13 de Junho	Consulta de cirurgia: foi pedida telerradiografia de perfil e modelos de estudo.
2017	
13 de Janeiro	Execução de modelos para confecção de PPR inferior.
03 de Fevereiro	Exodontias seriadas dos 41, 42, 31 e 32 com implantação imediata em 42 e 32, colocados a $> 50 \text{ NW/cm}^2$ + PPR. Implantes individuais aos 16, 17, 36, e 37 colocados com aperto de 35 NW/cm^2 , com tampas de cicatrização de 2m/m. Adaptação de PPR inferior sobre implantes, com as peças 42, 41, 31, 32, 36, e 37 com um conector em 35.
22 de Fevereiro	O implante 36 apresenta mobilidade grau III (os restantes mantêm-se sem alteração). Foi prescrito Minociclina 100 mg/dia, durante 30 dias (para diminuir a proliferação fibroblástica) e colecalciferol (Vigantol®) 50 gotas ao pequeno-almoço (o valor analítico era inferior a 20 ng/mL nesta altura, e 6 meses antes os valores eram superiores a 75 ng/mL), e como desinfetante Clorexidina colutório a 0,12%.
15 de Março	Remoção dos implantes 42/36, por perimplantite, e o implante 32 saiu espontaneamente (continua com o Vigantol® e em SOS para as dores Dexcetoprofeno 25 mg).
28 de Abril	Recolocação dos implantes 32 e 42.

Data	Diagnóstico/Intervenções
14 de Junho	Colocação de Multi Unites nos imolantes 32/42 e modelos para confeção de ponte metalocerâmica. Biopolpectomia ao 45 encerrado com PhZn. Os implantes 36 e 16 foram retirados por não osteointegrarem, apresentavam osteomielite o que originava mobilidade; continua o tratamento com Vigantol® mais 3 meses.
08 de Setembro	Mudados os Multi Unites dos 32 e 42 para 4,5 mm e coloquei ponte em metalocerâmica de 4 elementos 32/42/31/41, aparafusada sobre os 2 implantes 32/42 a 25 NW/cm ²
27 de Setembro	Recolocação do implante em 16.
11 de Outubro	Biopolpectomia aos 13/11/21/23 (os 12 e 22 com canais atrésicos e espessamento da lâmina dura).
2018	
09 de Janeiro	Exo do 22 com implante imediato com L-PRF + osso autólogo + membrana. O implante 16 foi retirado por não osteointegrar e substituído por novo implante + L-PRF + xenoenxerto (ficou com fraca estabilidade primária). 36 – Recolocação de novo implante com L-PRF estabilidade primária > 40 NW/mm ² . 23 e 21 espigões em fibra de vidro intra-canal.
04 de Abril	Voltei a repetir o implante 36 a 10 NW/mm ² com membrana e L-PRF. O implante 22 saiu espontaneamente e neste dia foi colocado um bloco de osso equíneo com L-PRF e membrana.
09 de Maio	Rx ao implante 36 que mostra ligeira inflamação perimplantar. Foi prescrevi Minociclina 100 mg/30dias, 1 por dia.
08 de Outubro	O bloco de osso colocado no lugar 22, em 04 de Abril de 2018, foi totalmente reabsorvido, resolvi a colocação de 1 implante (NEODENT) mas para palatino, no lugar 22 a 12 NW/mm ² .
2019	
10 de Janeiro	Talhes coronários dos 13, 11, 21, e 23; o 12 fraturou a coroa clínica infra óssea, marca para exo e implante imediato, fez-se ponte provisória em Stroctur® para os 13, 12, 21, 22, e 23.
20 de Janeiro	Exodontia da raiz do 12 e colocação imediata de implante e Multi Unit.
23 de Fevereiro	O implante 12 saiu espontaneamente.

Data	Diagnóstico/Intervenções
10 de Abril	Colocação de Multi Unit nos 37, 36, 16, e 17. Biopolpectomia ao 44, com encerramento coronário.
07 de Junho	Talhes coronários para coroas metalocerâmicas 44, 45, 46, e 43 em zircónio.
28 de Junho	Cimentação de coroa em zircónio ao 43 e em metalocerâmica aos 44, 45, e 46, cimentadas a Duo-Link.
11 de Setembro	A raiz do 13 sofreu fratura vertical. Visto ao Rx.
17 de Setembro	Exodontia da raiz do 13, com colocação imediata de implante e recolocação de implante em 12, Multi Unit. AROT e coroas individuais provisórias, sobre os implantes. Foi indicado um aparelho Water floss, para melhorar as condições de higiene dentária.
02 de Outubro	O implante 12 apresenta mobilidade; foi ferulizado nas coroas 12/13.
05 de Novembro	Rx aos implantes 12 e 13, o implante 12 mostra recuperação osteomiéltica. Rx aos implantes 36/37, apresentam imagem osteomiéltica de fraca intensidade, a gengiva perimplantar bastante edemaciada. Foi prescrita Vitamina K2 (menaquinona-7 = K2-mk7) – 100 µg/dia
2020	
Janeiro	Os implantes 13 e 12 caíram espontaneamente. Exames analíticos: apresentam-se de seguida nas Figuras 3 e 4 e 5. O Hemograma e Velocidade de Sedimentação (VS), na Figura 3 e marcadores do metabolismo fosfocálcico (Figura 4), onde foi evidente a desregulação da Homocisteína monitorizada (Figura 5). Mandada executar PPR provisória em acrílico para os 12 e 13, a recuperação com implantes fica a aguardar os resultados analíticos e/ou medicação de suporte.

	Resultado / Unidades	Valores de Referência	20-06-2020	Resultados anteriores 17-02-2020
HEMATOLOGIA				
HEMOGRAMA				
Eritrograma				
Hemoglobina	14.7 g/dl	13.0 - 17.0	15.5	15.1
Eritrócitos	4.90 x 10 ⁶ /µl	4.50 - 5.50	5.16	5.07
Hematócrito	45.2 %	40.0 - 50.0	46.3	47.0
V.G.M.	92.2 fl	80.0 - 97.0	89.7	92.7
H.G.M.	30.0 pg	27.0 - 32.0	30.0	29.8
C.M.H.G.	32.5 g/dl	32.0 - 36.0	33.5	32.1
R.D.W.	12.7 %	11.6 - 14.0	13.2	12.7
Leucograma				
Leucócitos	6.0 x 10 ³ /µl	4.0 - 10.0	8.4	6.2
Neutrófilos	68.3 %	40.00 - 80.00	74.6	63.6
Eosinófilos	1.2 %	1.00 - 6.00	1.7	1.6
Basófilos	0.8 %	0.00 - 2.00	0.5	0.5
Linfócitos	24.5 %	20.00 - 40.00	17.4	27.5
Monócitos	5.2 %	2.00 - 10.00	5.8	6.8
Trombocitograma				
Plaquetas	231 x 10 ³ /µl	150 - 400	224	224
ESTUDO FÍSICO DO SANGUE				
Velocidade de Sedimentação				
VS à 1ª hora	5 mm/hora	< 13		2

Figura 3. Análises bioquímicas em 3 colheitas separadas ca. 4 meses.

	Resultado / Unidades	Valores de Referência	20-06-2020	Resultados anteriores 17-02-2020
PATOLOGIA QUÍMICA				
METABOLISMO LÍPIDICO				
Colesterol HDL	70 mg/dL	35 - 55	68	56
Triglicéridos	68 mg/dL	< 150	55	74
PROTEÍNAS				
Proteína C Reactiva	0.230 mg/dL	0.050 - 1.000	<0.050	0.100
METABOLISMO PURÍNICO				
Uricémia	4.9 mg/dL	3.5 - 7.2	4.4	5.2
FUNÇÃO RENAL				
Creatininémia	0.84 mg/dL	0.70 - 1.30	1.01	
FUNÇÃO HEPATO-BILIAR				
Aspartato aminotransferase (AST)	31 U/l	15 - 37	26	29
Alanina aminotransferase (ALT)	42 U/l	16 - 63	35	42
Gama-Glutamil-Transpeptidase (GGT)	83 U/l	15 - 85	67	81
METABOLISMO FOSFO-CÁLCICO				
Calcémia	9.1 mg/dL	8.5 - 10.1		
Magnesiémia	2.4 mg/dL	1.8 - 2.4		
25-Hidroxivitamina D	21.40 ng/ml	Deficiência: <10 Insuficiência: 10 - 30 Suficiência: 30 - 100 Toxicidade: >100		13.80
BIOMARCADORES PROSTÁTICOS				
PSA Total	1.00 ng/ml	Idade (anos) Valor Ref. (ng/mL)	0.76	0.74
		40 - 49 0 - 2.5		
		50 - 59 0 - 3.5		
		60 - 69 0 - 4.5		

Figura 4. Análises de indicadores de Patologia após administração de Vitamina D3 e Vitamina K2 (menaquinona-7)

	Resultado / Unidades	Valores de Referência	20-06-2020	Resultados anteriores 17-02-2020
PATOLOGIA QUÍMICA				
BIOMARCADORES PROSTÁTICOS				
PSA Livre				
PSA fracção livre	0.65 ng/ml		0.32	0.28
Razão PSA livre/PSA total	0.65		0.42	0.38
Para valores de PSA total entre 3 e 20 ng/ml, a razão entre PSA livre / PSA Total ≥ 0.20 é sugestiva de HBP.				
METABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS				
Homocisteína	13.40 $\mu\text{mol/L}$	3.70 - 13.90		15.80

Figura 5. Evolução dos valores da Homocisteína após suplementação

Verifica-se que os valores ligeiramente elevados (15,80 $\mu\text{mol/L}$) normalizaram (Figura 5).

IV.1.B. Medicação e Suplementação

04 de Março de 2020

- Vigantol® 30 gotas/dia

Os valores analíticos da Vit D3 (13,8 ng/mL) sugerem Osteomalacia, o que pode justificar a perda dos implantes, razão das 18.000UI/dia, associando Vit K2 (Vit. K2–mk7 – 100 $\mu\text{g/dia}$).

Outubro de 2020

- Requeridas novas análises. Apresentam-se na Tabela 2 os valores recebidos e relacionados com a parte óssea de interesse para este estudo.

Tabela 2. Valores de Ferritina, Vit D e Cálcio

Item	Valor
Ferritina	359,1 ng/mL
VitaminaD-OH25	21,40 nmol/L
Ca ²⁺	9,10 mg/dL

- Após a receção dos valores foi prescrito: Vigantol® 50 gotas (21,4 ng/mL)

Observação: aumentado o valor da toma diária de 18 mil UI para 30 mil UI, em virtude de em 8 meses apenas subiu o valor de 13,8 p/ 21,4 (este período correspondeu ao verão). Vit K2 – 100 µg/dia

- Prescrições e aconselhamento: A relação entre a Hemoglobina/hematócrito é negativa o que sugere o aumento do consumo de água diária. Ferritina se os valores se mantiverem ou aumentarem: sugere-se dar sangue 1 vez por mês

Abril de 2021

- Pedidas análises hormonais, relacionadas com a formação e reabsorção óssea (Tabela 3).

Tabela 3. Análises hormonais.

Item	Valor
Cortisol plasmático	19 µg/dL
DHEA	2,2 ng/mL
DHEA-S	152 µg/dL
Progesterona	0,56 ng/mL
Testosterona plasmática	712,4 ng/dL
Testosterona livre	21,37 pg/mL

- Os resultados apresentados encontram-se dentro dos valores normais para a idade do paciente.

Tabela 4. Monitorização da Vit D

Item	Valor
25OH-vit D	41,40 ng/ml

- Em virtude do aumento da Vit D3, prescrevi para que fosse associado, além da Vit K2 (que tem vindo a tomar), vitamina A 5000UI 1x/dia

IV.2. IMAGIOLOGIA



Figura 6. Status radiológico da arcada superior e inferior

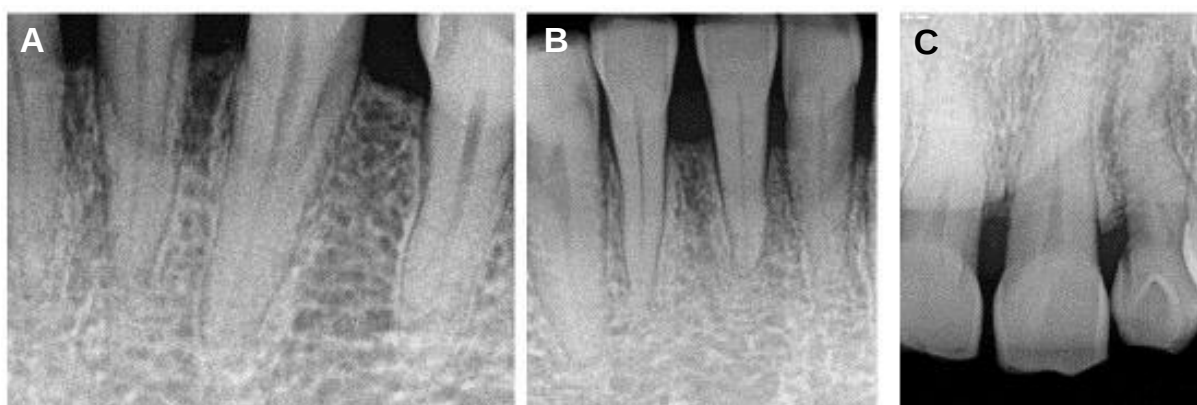


Figura 7. A - Bolsa periodontal com compromisso da peça dentária 32; B - Porção radicular intraósseo de 50%, lamina dura inflamada, do bloco antero-inferior; C - Infecção periodontal da peça 12, e perda da tabua óssea palatina. Imagens obtidas a 13 de Janeiro de 2017.

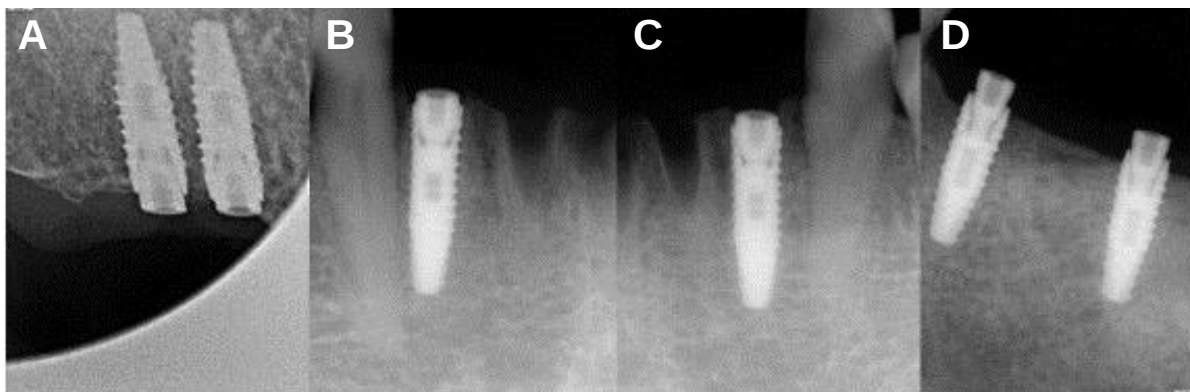


Figura 8. A - Implantes colocados em 16 e 17; B - Implantes colocados em 42; C - Implantes colocados em 32; D - Implantes colocados em 35 e 37. Imagens obtidas a 3 de Fevereiro de 2017.

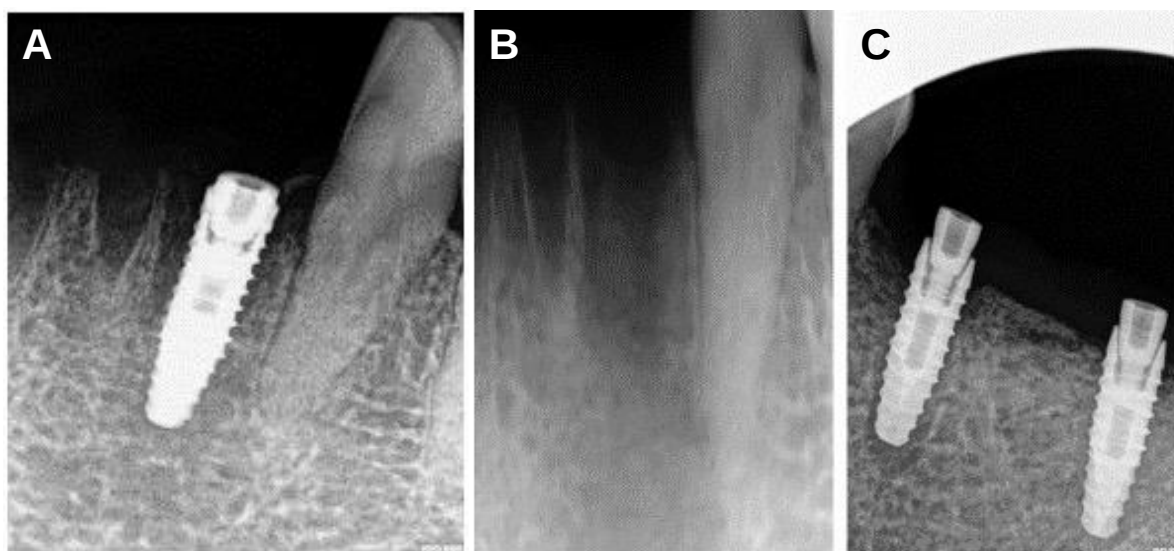


Figura 9. A – Perimplantite; B - Imagem com falta de substância óssea, por perda de implante em 32; C - Perimplantite em 35 e 37. Imagens obtidas a 15 de Março de 2017.

V. DISCUSSÃO

V.1. História clínica pregressa

O doente em questão apresenta uma história clínica pregressa em que refere que por volta dos 5/6 anos de idade, não sabendo a razão, o seu Médico efetuou-lhe uma transfusão de sangue de ambos os pais, refere que até depois dos 20 anos de

idade todos os anos no início da primavera o corpo se enchia de erupções (diz que desde sempre teve sonos curtos e inquietantes, com movimentos clono tónicos enquanto dorme – SIC).

V.2. História clínica atual

Em JANEIRO de 2020 foi associado à toma da Vit. D3, Vit K2-mk7, na intenção de garantir este recetor no osso para o Cálcio. De facto, é conhecido que a Vitamina K2 tem um papel fundamental na saúde óssea e vascular apesar de a sua recomendação ser ainda pouco frequente na prática clínica (Hoshi, *et al.*, 1999). Num trabalho recente de Villa (2019) concluiu-se que o tratamento de animais com Vitamina K2, bem como a troca de tratamento, a partir da quarta semana, de $\text{Ca}^{2+}+\text{D3}$ para $\text{Ca}^{2+}+\text{K2}$, promoveram aumento do volume trabecular ósseo perdido, e os animais suplementados com cálcio, de forma isolada ou conjunta, demonstraram redução da massa óssea ao longo do período de estudo. Já os animais tratados apenas com vitamina K2 ou que sofreram a troca de tratamento tiveram a massa óssea mantida, de acordo com a microtomografia ou aumentada, de acordo com exames radiográficos. Do ponto de vista mecanístico, a vitamina K2 atua como cofator enzimático no processo de carboxilação de proteínas, como a osteocalcina e proteína Gla de matriz (MGP), inibidoras, respetivamente, da osteoporose e calcificação vascular. A Vitamina K2 é igualmente capaz de induzir a apoptose de osteoclastos e reduzir a diferenciação de suas células progenitoras, aumentar o número e atividade dos osteoblastos e modular os genes alvo respetivos.

Em ABRIL de 2021, os resultados da suplementação eram ainda insatisfatórios e por essa razão foram associadas as Vitaminas A 5000UI/dia, e E 400UI 1x/dia, à Vit D3 e à Vit K2, devido a estas fazerem parte dos recetores ósseos para o Ca^{2+} .

V.3. Evolução do paciente

A primeira implantação dentária é em 13 de Fevereiro de 2017, mas passados apenas 19 dias um dos implantes apresentava mobilidade grau III associada a Muco-site/Perimplantite (Nyman & Lang, 2000)

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na *PubMed* no sentido de recolher informação sobre o estado da arte. Palavras-chave usadas: “*dental implants AND microbiology*”, “*loss dental implants AND microbiology*”, “*microbiology AND micolekage*”, efeito eletromagnético pulsado, plasticidade das células T.

V.3.A. O microbioma oral associado às infeções periimplantares (Heitz-Mayfield et al., 2010).

Um dos achados da análise bibliográfica é a listagem dos microorganismos envolvidos na perimplantite e ou mucosite perimplantar, superfície do implante e microbioma oral, uma extensa lista: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, *Campylobacter* spp., *Capnocytophaga* spp., *Fusobacterium* spp., *Streptococcus* Beta-hemolítico e *Candida* spp. (Shibli et al., 2003).

Os implantes dentários têm sido largamente utilizados durante mais de 40 anos. São estruturas artificiais, feitas de titânio, que são instalados no lugar de dentes perdidos. Os implantes são ancorados no osso, através do conceito de osteointegração (Branemark, 1997). A forma como os tecidos se formam ao redor dos implantes, quando comparados a dentes, é diferente, entretanto ocorrem semelhanças, como a colonização microbiana na forma de biofilme dentário (Listgarten, 1997). A colonização bacteriana nos implantes dentários, ainda não é concordante, gerando ainda grande discussão entre os investigadores da área (Quirynen et al., 2005; Rimondini et al., 2001; Shibli et al. 2003).

Os implantes podem ser acometidos por dois tipos de doença, a mucosite periimplantar e a perimplantite, sendo semelhantes à gengivite e periodontite, respectivamente, nos dentes. A mucosite é caracterizada por inflamação restrita à mucosa periimplantar no implante em função, com ausência de perda óssea. A perimplantite é definida como uma lesão inflamatória profunda, caracterizada por sangramento, bolsa peri-implantar e progressiva perda de suporte ósseo ao redor dos implantes (Chaealampakakis & Belibasakis, 2015).

V.3.B. Disbiose como fator determinante da patologia oral e sistêmica: importância do microbioma

A perimplantite, assim como a periodontite, é uma infecção endógena, polimicrobiana e oportunista, ocorrendo não pela ação de um único microrganismo, mas pela ação conjunta da microbiota local (Chaealampakis & Belibasakis, 2015).

Devido à Plasticidade das células T auxiliares da inflamação, as células T-CD4 podem ser divididas em dois conjuntos (*Chimenos-Küstner et al., 2017*):

- 1) Células efectoras, fornecem proteção contra agentes agressores exógenos.
- 2) Reguladoras cuja função é evitar reações autoimunes e interromper a resposta das células efectoras, contra agentes exógenos, quando a própria resposta se torna perigosa para o hospedeiro (Cosmi et al., 2014; Leong et al., 2018).

Em 2020, Nayak et al. demonstraram que um campo eletromagnético pulsado (PEMF) contribui para o aumento da regeneração óssea, em várias áreas da clínica incluindo a estomatologia, PODE LEVAR À MELHORIA DA ESTABILIDADE DO IMPLANTE.

V.4. Análise microbiológica e radiográfica da perimplantite induzida por ligaduras com diferentes superfícies de implante dentário

O objetivo deste estudo foi avaliar a perda óssea de microbiota e peri-implante radiográfico associada à perimplantite induzida por ligadura (Shibli et al., 2003).

V.5. Importância da nutrição adequada na preservação da massa óssea

Além do Ca^{2+} e da Vit. D, que desempenham papel importante na melhoria da densidade mineral óssea, outras vitaminas também parecem desempenhar um papel na saúde óssea.

Estudos do efeito da Vitamina A mostram resultados inconsistentes. Níveis excessivos ou insuficientes de ingestão de retinol podem estar associados ao comprometimento da saúde óssea. As deficiências de Vitamina B, juntamente com

valores elevados da Homocisteína, estão associadas à perda óssea, diminuição da resistência óssea. AS DEFICIÊNCIAS DAS VITAMINAS C-E e K, estão associadas ao comprometimento da saúde óssea (Niesche & Haase, 2012).

O paciente deste caso aqui em relato apresentou as variações seguintes:

Salienta-se que o valor da HOMOCISTEÍNA, em

17 de Fevereiro 20 ----- 15,60 µmol/L

prescrito (HOMOCISTEÍNA MODULAR DA SOLGAR EM CÁP. 2 CÁP. POR DIA)

27 de Outubro de 20 ----- 13,40 µmol/L

Baixou-se a ingestão da Homocisteína modular de 2 cáp./dia para 1 cáp./dia

ABRIL DE 2021 ----- 20,00 µmol/L

Aumentou-se a ingestão da Homocisteína de 1 cáp./dia para 3 cáp./dia

Verificou-se neste percurso uma resposta irregular do metabolismo da Homocisteína.

ELEMENTOS A EXCLUIR:

- Tabaco: O indivíduo não é fumador há mais de 22 anos
- Álcool: Muito raramente ingere vinho, mas muito pouco
- Alimentação imprópria (segue um regime de dieta mediterrânica)
- Função da Glândula Tiroideia – Através de exames analíticos
- Função renal- através de exames analíticos
- Osteoporose

ELEMENTOS A INCLUIR:

- Vacinação para o COVID 19 – 1ª dose há de 1 mês (nunca esteve contagiado)
- Anticorpos das células parietais do estomago

Tabela 5. Análises bioquímicas consideradas

Trimetilglicina	Vitamina D3	Vitamina B12	Ácido Úrico
Vitamina B12 sublingual	Vitamina A	Vitamina B9	Creatinina
Vitamina B9 (Folato)	Vitamina E	Vitamina B6	TSH
Vitamina B6	Vitamina k2-mk7	FT4 livre	Ureia

Face aos elementos que dispomos sobre o estado geral do paciente, parece oportuno pedir alguns exames, que determinem alterações passíveis de justificar a não osteointegração dos implantes dentários.

EM 20 DE JUNHO DE 2021- Foram pedidos alguns exames analíticos mais precisos:

- Pesquisa da variante A1298C e C6775 da METILENOTETRAHIDROFOLATO REDUTASE
- IGE total
- PHADIOTOP
- PHADIOTOP alimentar

Exames Laboratoriais pedidos: 08 de Julho de 2021.

Resultados: 22 de Julho de 2021.

Tabela 6. Análises bioquímicas.

Item	Valor	Valor Ideal
Acido fólico	>20,0 µg/L	>15,0 µg/L
Vitamina B12	1677 ng/L	> 350 ng/L
*IgE total	8,8K µ/L	<120,0 µ/L
VitD3OH25	73 µg/L	Até 100,0 µg/L
Vit B6 fosfato de Piridoxal	>134,3 ng/mL	5,0 a 30,0 ng/mL

*Phadiotop, IgE específica: negativo (Ácaros, Cão, Gato, Polens)

*Multi-alergeneos Alimentos, IgE específica: negativo (Clara ovo, Leite, Bacalhau, Trigo, Amendoim, Grão de soja)

Os valores de vitamina D3 apresentam-se em yo-yo, o que suscitou como questão de investigação um POLIMORFISMO GENÉTICO PARA A VIT D3. Isto, porque é sabido que a vitamina D tem papel importante no metabolismo ósseo e é mediada pelo receptor de vitamina D (VDR), o qual apresenta polimorfismos no gene VDR que, por sua vez, podem alterar as funções biológicas da vitamina D.

Contudo, o parâmetro mais alterado foi a homocisteína e a Questão de investigação prioritária suscitada a Pesquisa da variante 677 da Metilenotetrahidrofolato redutase. O RESULTADO: FOI IDENTIFICADA A VARIANTE MTHR C677T, em homozigotia.

Esta alteração pode justificar o aumento da Homocisteína na abordagem terapêutica. Pesquisando na literatura, encontrou-se situação clínica reportada sobre relação entre o polimorfismo MTHR C677T e problemas de osteointegração (Husseini et al., 2022) que designaram como primeira descrição, a de um paciente hiper-homocisteinémico mostrando alterações nos tecidos orais causadores de perda dentária precoce e falha na osteointegração do implante. O paciente referido naquele estudo apresentou uma mutação no gene da metilenotetraidrofolato redutase (polimorfismo 677T) levando a hiper-homocisteinemia ligeira.

Adicionalmente, está descrita a perda mais acentuada de dentes nas mulheres na pós-menopausa com níveis mais altos de homocisteína (Taguchi et al., 2022).

V.6. Conceito da Homocisteína

A homocisteína é um composto químico, homólogo do aminoácido natural CISTEÍNA. A homocisteína pode derivar da Metionina removendo o grupo Metilo do carbono terminal (Rodwell, 2009). Os valores aumentados da Vitamina B12, B6 e Folato, justificam-se pela inclusão destes suplementos na dieta, em virtude de o paciente apresentar homozigotia para MTHFR, não sintetiza Metionina.

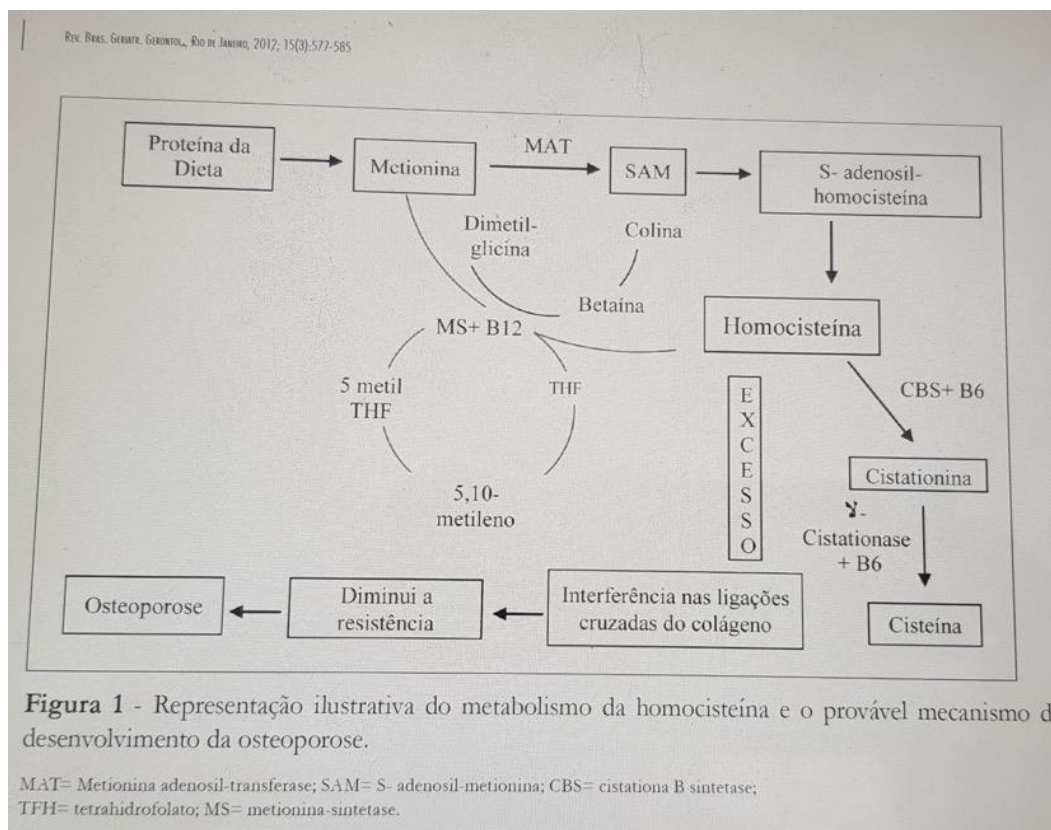


Figura 10. Proposta de mecanismo provável para desenvolvimento de osteoporose e sua relação com o metabolismo da homocisteína.

V.6.A. Vias metabólicas

O metabolismo da Homocisteína (He, Figura 10) produz-se através das vias de desmetilação, que ocorre preferencialmente no jejum, e de transsulfuração, que ocorre quando há sobrecarga de metionina (Cooper, 1983). A migração da He para o meio extracelular faz-se necessária para manter constante o meio intracelular. Valores plasmáticos e urinários de He refletem síntese celular, utilização e integridade de suas vias de metabolismo (Mayer et al., 1996; Svardal et al., 1986). No fígado, a metionina é catabolizada dando origem a S-adenosilmetionina (SAM), S-adenosil-homocisteína e He (Shibli et al., 2003). A regulação do metabolismo da He faz-se através de SAM, folatos e estado de oxidorredução (redox) (Finkelstein et al., 1998; Fonseca et al., 1999).

1. SAM – em pacientes recebendo dieta rica em proteínas animais contendo metionina, 70% da He é catabolizada pela enzima CβS via transsulfuração; enquanto naqueles com dieta aprotéica ou em jejum a via da remetilação é favorecida e apenas

10% é catabolizada pela C β S. Isso explica porque o excesso de metionina não leva a grande aumento da He em pacientes com defeito da via da remetilação [deficiência parcial da metileno-tetraidrofolato redutase (MTHFR), deficiência de folato e/ou cobalamina] (Durand et al., 2001). A diminuição da SAM resultante da via de remetilação alterada é compensada pelo aumento da síntese desta pelo suprimento de metionina. A sobrecarga de metionina pode reduzir a He pelo favorecimento de seu catabolismo através da C β S (Miller et al., 1994). Entretanto, com o estoque de folato e/ou cobalamina normal ou alteração da via da transulfuração (deficiência de piridoxina ou parcial de C β S), a sobrecarga de metionina causa Hiperhomocisteína (HHe) (Silberberg et al. 1997). Existe a hipótese ainda não comprovada de que a saturação da via de transulfuração ocorra pela ingestão prolongada de metionina acompanhada de inibição da desmetilação e elevação da He plasmática (Refsum, 1989).

2. Folatos – com o suplemento de folato, há aumento da 5-MTHFR e consequente aumento da SAM pela inibição da via alternativa de transmetilação (enzima glicina metiltransferase). O aumento da SAM leva a inibição da via de desmetilação através da 5-MTHFR e ativação da via de transulfuração pelo aumento da atividade da C β S, acarretando diminuição dos níveis de He (Jacques et al., 1996).

V.6.B. O que é a Homocistinúria clássica?

Trata-se de uma doença rara em que há acumulação excessiva do aminoácido homocisteína, no organismo. Esta doença deriva da alteração de uma enzima do metabolismo desse aminoácido: Cistationina- β -Síntase. É uma doença hereditária (mutação do gene C β S) em que é necessária a conjugação de dois genes doentes: um transmitido pela mãe e outro pelo pai. A presença de um só gene alterado não causa doença.

V.6.C. Como se transmite?

A homocisteína tem origem no metabolismo de um outro aminoácido, a metionina, que, por seu lado, provém da degradação das proteínas da dieta. A alteração no metabolismo da homocisteína condiciona: excesso de homocisteína e metionina, déficit de cisteína e seus derivados (glutamina e taurina). Durante a gravidez e até ao

nascimento não são evidentes manifestações clínicas. Com o início da ingestão das proteínas do leite, a homocisteína começa a acumular-se e pode, de forma lenta, provocar lesões em vários órgãos: olho, cérebro, osso e vasos sanguíneos. O diagnóstico é feito com base nas manifestações clínicas e no doseamento dos aminoácidos no sangue e na urina. Atualmente o teste do pezinho ajuda a identificar a doença antes do aparecimento dos sintomas.

V.6.D. De onde provém a homocisteína?

A homocisteína é um aminoácido de fórmula $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, que é produzido no metabolismo por desmetilação, isto é, saída do grupo metilo (um átomo de carbono ligado a três átomos de hidrogénio) do carbono terminal de um outro aminoácido, a metionina, a qual por sua vez se forma a partir da degradação de proteínas da dieta. Uma dieta pobre em ácido fólico, vitamina B6 e B12 está associada a níveis elevados de homocisteína (Figura 11). De facto, a homocisteína é um homólogo do aminoácido natural cisteína, diferindo na sua cadeia lateral que contém um grupo metileno adicional ($-\text{CH}_2-$) ligado ao grupo tiol ($-\text{SH}$).

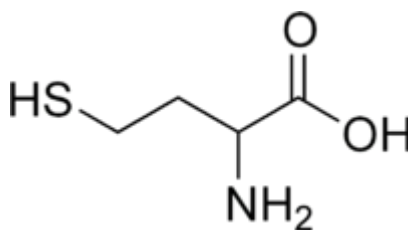


Figura 11. Homocisteína, $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$

A determinação do nível de homocisteína é útil para avaliar pacientes com risco para doenças cardiovasculares (DCV), pois o seu excesso pode danificar o revestimento endotelial das artérias e promover a formação de trombos.

V.6.E. Como se manifesta?

Olho: Luxação do cristalino e miopia.

Cérebro: Atraso mental, dificuldade de aprendizagem, sintomas psiquiátricos.

Vasos sanguíneos: Trombose e aterosclerose prematuras.

Ossos: Osteoporose e deformidades.

O diagnóstico é feito com base nas manifestações clínicas e no doseamento dos aminoácidos no sangue e na urina. O estudo da enzima deficiente e a análise das mutações do gene CBS confirmam o diagnóstico e podem auxiliar ao aconselhamento genético.

V.6.F. Homocistinúria - Como se diagnostica?

O tratamento tem como objetivo assegurar níveis adequados de homocisteína, metionina e cisteína. Dieta restrita em metionina, já que é este aminoácido que vai dar origem à homocisteína do organismo. Para eliminar a metionina da dieta, é necessário restringir o consumo de proteínas naturais, através, por exemplo, de uma fórmula de aminoácidos (sem metionina) para garantir uma formação apropriada de proteínas que são indispensáveis ao crescimento. A Vitamina B6 (piridoxina) é essencial, porque é uma vitamina essencial ao funcionamento da enzima lesada. Em alguns doentes, esta terapêutica é suficiente.

V.6.G. Como se trata?

Vitamina B12 e ácido fólico para estimular a transformação de homocisteína em metionina, cuja acumulação é menos nociva. Betaína para estimular a transformação da homocisteína em metionina. Nos períodos de doença, é necessário ingerir muitos líquidos e evitar a imobilização prolongada.

V.6.H. Situações especiais

- MTHFR C677T

O Polimorfismo mais comum é o MTHFR C-677-T, em que ocorre a troca do aminoácido ALANINA na posição 222 por VALINA, devido à substituição de uma CITOSINA por uma TIMIDINA no nucleótido 677. Esta mudança aparentemente insignificante, produz grandes reduções da atividade da enzima.

Acredita-se que em indivíduos HOMOZIGOTOS C677T, têm apenas 30% da atividade da enzima MTHFR. Já em indivíduos HETEROZIGOTOS PARA O POLIMORFISMO (CT) têm cerca de 60% da atividade da enzima MTHFR, quando comparados com indivíduos sem (CC).

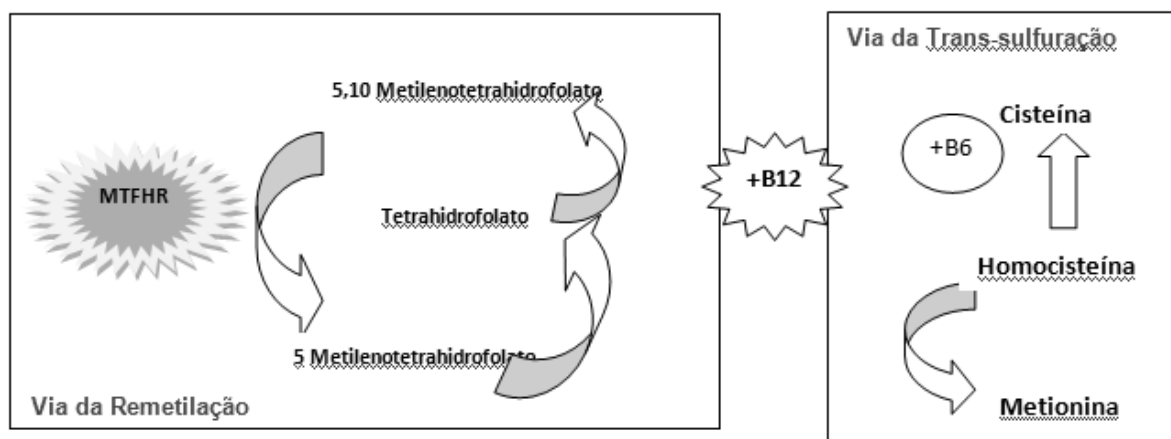


Figura 12. Metabolismo da Homocisteína

Num processo de várias etapas, a MTHFR ajuda a converter uma molécula chamada 5,10-metilenotetrahidrofolato em uma molécula de 5-metiltetrahidrofolato, a principal forma de folato circulante no sangue (Figura 12). No processo, o aminoácido metionina transforma-se na homocisteína, adicionando um grupo metilo à molécula. A Metilação, processo de adicionar o grupo metilo a várias moléculas, é fundamental para muitas reações. O organismo usa metionina para produzir metilação com formação de proteínas e outros compostos importantes. Portanto, esta reação está envolvida em muitos processos corporais, incluindo o reparo do ADN.

Se uma pessoa tem deficiência de folato, esta reação não ocorre com a frequência que deveria. Como resultado, a homocisteína não é reciclada eficientemente e acumula-se no sangue. É esse acúmulo de homocisteína que poderia causar problemas como trombose, hipertensão, cancro e outras patologias. Variações herdadas no gene MTHFR também podem tornar a enzima menos eficiente, o que pode elevar a homocisteína (Laboratório Pró-Exame, 2018).

Tabela 7. Tipologia da atividade da enzima MTHFR.

Tipo	Atividade da enzima
Tipo selvagem	100%
Heterozigoto	reduzida 30 a 40%
Homozigoto	reduzida 60 a 70%

Alguns estudos baseados em evidências não suportam esta relação, enquanto outros apresentam o risco de desenvolvimento de tumores, sendo mais pronunciado para o genótipo homozigoto (Kumar et al., 2015; Liew & Gupta, 2015; Lucock et al., 2015; Meng et al. 2022; Rezende, 2015).

V.7. Síntese da Cisteína

V.7.A. Principais vias metabólicas

- 1) Via oxidativa direta (sulfinato de cisteína) ---» PIRUVATO. Requer Fe^{2+} e NAD(P)H
- 2) Por transaminação (3-mercaptopiruvato) ---» piruvato ou MERCAPTOLACTATO

V.7.B. Erros do metabolismo de aminoácidos que contêm enxofre

- HOMOCISTEÍNA I tem defeito na Cistationa-beta-sintetase
- HOMOCISTEÍNA II tem defeito na 5,10 -metilenotetrahidrofolato redutase
- HOMOCISTEÍNA III tem baixo nível de 5-MTH-homocisteína transmetilase, propociona incapacidade de sintetizar METILCOBOLAMINA
- HOMOCISTEÍNA IV tem baixo nível de 5-MTH-homocisteínatransmetilase, devido a absorção intestinal defeituosa de COBALAMINA

Defeitos metabólicos conhecidos aumentam a HOMOCISTEÍNA, os achados clínicos incluem: trombose; OSTEOPOROSE; deslocamento da lente do olho e Retardo Mental (Rodwell, 2009). Associação entre o polimorfismo MTHFR C677T, deficiência de folato no sangue e Vitamina B12, e homocisteína sérica total elevada em indivíduos saudáveis.

V.8. Resumo

A ingestão suficiente de cálcio e vitamina D tem efeito benéfico não só na prevenção da osteoporose, mas também na retenção dentária (Krall et al., 2001). Em conformidade com a Norma nº 004/2019- Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D, a determinação do nível sérico de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) não deve ser efetuada como rastreio oportunístico (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I). Contudo, o caso do doente aqui relatado suscitou a sua avaliação desde o diagnóstico inicial em conformidade com o preconizado na mesma Norma: Deve ser considerada no adulto, a determinação do nível sérico de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) devidamente fundamentada por suspeita de osteoporose, ou perante exames sugestivos de deficiência. No presente caso, o paciente apresentava-se com insuficiência de vitamina D, mas não respondeu à suplementação nem às recomendações nutricionais de maior ingestão de ovos e peixes gordos (ex.: sardinha e salmão); e exposição solar moderada, tendo em consideração as medidas de prevenção das neoplasias da pele.

Mas não só Vitamina D3 era objeto de estudo. A presente dissertação tem definida como hipótese de investigação que, mantendo os níveis ideais dos elementos químicos [Ca^{2+} /Vit D3, Vit. K2, e magnésio (Mg^{2+})], consegue-se manter a saúde esquelética, diminuindo o risco de osteomalacia. Ora o quadro clínico inicial caracterizava-se por uma magnesemia normal acompanhada de resultados insatisfatórios de vit D3 e K2, e por essa razão foram associadas as Vitaminas A 5000UI/dia, e E 400UI 1x/dia, à Vit D3 e à Vit K2 em suplementação, devido a estas fazerem parte dos receptores ósseos para o Ca^{2+} .

Em resumo, no presente estudo são acrescidas evidências ao encontro dos resultados de Joseph et al (2011) que relataram uma associação significativa de níveis plasmáticos elevados de homocisteína com um risco aumentado de periodontite crónica em indivíduos com idade média de 36 anos. Botelho et al. (2021) também observaram uma associação significativa entre os níveis séricos de homocisteína e a doença periodontal numa grande amostra representativa do *National Health and Nutrition Examination Survey*. Nesse estudo, foi significativamente associado um nível sérico mais alto de homocisteína com um risco aumentado de destruição do tecido periodontal em indivíduos com idade média de 42 anos.

Contudo, no presente estudo, os valores de Homocisteína nunca foram muito altos, apenas ligeiramente aumentados. Embora as manifestações orais no paciente possam estar relacionadas com polimorfismo genético de HHcy herdado devido a uma mutação do C para T no nucleotídeo 677 verificada por teste de reação em cadeia da polimerase (PCR), não podem ser excluídas outras etiologias. O paciente apresentou uma mutação no gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR, polimorfismo 677T) levando a hiper-homocisteinemia ligeira, sempre mais perto do limite inferior (16-30 mmol/L). A análise radiológica também mostrou translucidez, i.e., lesões inflamatórias, espalhadas nas maxilas.

De facto, já Zappacosta et al. (2013) tinham comparado a eficácia de uma dieta rica em folato natural em indivíduos com hiper-homocisteinemia “moderada”, levando em consideração também o polimorfismo C677T do 5,10-gene da metilenotetrahidrofolato-redutase (MTHFR). Sugere-se consequentemente neste quadro a Vitamina B12 e ácido fólico por poderem estimular a transformação de homocisteína em metionina, cuja acumulação é menos nociva.

Por efeito desta patologia, a osteointegração dos sucessivos implantes não foi possível; portanto, colocou-se uma prótese removível para reabilitar uma dentição funcional.

No futuro, o diagnóstico precoce e a suplementação de longo prazo para diminuir a hidrólise da rede elástica proteolítica pode ser uma solução para evitar danos nos tecidos orais. Além disso, deve ser sempre dada atenção especial ao equilíbrio nutricional e deficiência de vitamina B12, também relatada como consequência da alteração genética MTHFR (C677T). Desta forma, uma dieta rica em folato (Zappacosta et al., 2022) poderá ser futuramente estudada para casos comparáveis.

VI. CONCLUSÃO

Relata-se um caso de um paciente geriátrico com perimplantite que revelou rejeição permanente a implantes e ao qual foi feita uma abordagem não farmacológica de suplementação complementarmente a uma profilaxia anti-infeciosa. Perante a ausência de resposta e um quadro clínico de hiperhomocisteína ligeira, pesquisou-se e encontrou-se um polimorfismo MTHFR C677T concordante com a ausência de deficiência de folato para justificar os níveis séricos elevados de tHcy.

Prosseguiu-se a suplementação de ácido fólico e vitamina B12 pode ajudar a prevenir doenças associadas ao acúmulo de tHcy.

Por tratar-se de um indivíduo com o genótipo em HOMOZIGOTIA para MTHR C677T, tem actividade enzimática reduzida em 60 a 70%, achamos que devemos manter os níveis dos AA (Cistationa–Beta-Sintetase e Cisteína) no 4º quartil percentual, de modo a reduzir hipóteses de desenvolver doenças.

Esperamos, contudo, que novos tratamentos, assentes em estudos clínicos, possam contribuir para a erradicação desta alteração patológica.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Botelho, J., Machado, V., Leira, Y., Proença, L., & Mendes, J. J. (2021) Periodontal infamed surface area mediates the link between homocysteine and blood pressure. *Biomolecules*, 11, 875.
- Branemark, P. I. (1983). Osteointegration and its experimental background. *Journal of prosthetic Dentistry*, 50, 399-410.
- Charalampakis, G., & Belibasakis, G. N. (2015). Microbiome of peri-implant infections: lessons from conventional, molecular and metagenomic analyses. *Virulence*, 6, 183-187.
- Chimenos-Küstner, E., Giovannoni, M. L., & Schemel-Suárez, M. (2017). Dysbiosis as a determinant factor of systemic and oral pathology: importance of microbiome. *Medicina Clínica (English Edition)*, 149, 305-309.
- Cooper, A. J. (1983). Biochemistry of sulfur-containing amino acids. *Annual Review of Biochemistry*, 52, 187-222.
- Cosmi, L., Maggi, L., Santarlasci, V., Liotta, F., & Annunziato, F. (2014). T helper cells plasticity in inflammation. *Cytometry Part A*, 85, 36-42.
- Durand, P., Prost, M., Loreau, N., Lussier-Cacan, S., & Blache, D. (2001). Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Laboratory Investigation*, 81, 645-672.
- Finkelstein, J. D. (1998). The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *European Journal of Pediatrics*, 157, S40-S44.
- Fonseca, V., Guba, S. C., & Fink, L. M. (1999). Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocrine Reviews*, 20, 738-759.
- Gaffney-Stomberg, E. (2019). The impact of trace minerals on bone metabolism. *Biological Trace Element Research*, 188, 26-34.
- Heitz-Mayfield, L., & Lang, N. P. (2010). Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 53, 167-181.
- Hoshi, K., Nomura, K., Sano, Y., & Koshihara, Y. (1999). Nuclear vitamin K2 binding protein in human osteoblasts: homologue to glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Biochemical Pharmacology*, 58, 1631-1638.

- Husseini, B., Nehme, E., Senni, K., Ghorra, C.S, Younes, K., Roffino, S., Ghorra, P., Changotade, S., & Younes, R. (2022) Oral manifestations associated with inherited hyperhomocysteinemia: A first case description. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 133, e105-e112.
- Jacques, P. F., Bostom, A. G., Williams, R. R., Ellison, R. C., Eckfeldt, J. H., Rosenberg, I. H., ... & Rozen, R. (1996). Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*, 93, 7-9.
- Joseph, R., Nath, S.G., Joseraj, M.G. (2011) Elevated plasma homocysteine levels in chronic periodontitis: a hospital-based case control study. *J Periodontol*, 82, 439–444.
- Krall, E.A., Wehler, C., Garcia, R.I., Harris, S. S., & Dawson-Hughes, B. (2001) Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med*, 111, 452–456.
- Kumar, P., Yadav, U., & Rai, V. (2015). Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and breast cancer risk: Evidence for genetic susceptibility. *Meta Gene*, 6, 72-84.
- Laboratório Pró-Exame (2018, November) *Um olhar sobre a mutação do gene da MTHFR*. http://www.proexame.com.br/painel/informativos/imagens/NzU=/Lab%20com%20MTHFR%20versão%202_nov_2018.pdf
- Leong, A., De Kok, I., Mendonça, D., & Cooper, L. F. (2018). Molecular assessment of human peri-implant mucosal healing at laser-modified and machined titanium abutments. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 33, 895-904.
- Liew, S. C., & Gupta, E. D. (2015). Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *European Journal of Medical Genetics*, 58, 1-10.
- Listgarten, M. A. (1997). Clinical trials of endosseous implants: issues in analysis and interpretation. *Annals of Periodontology*, 2, 299-313.
- Marco, F., Milena, F., Gianluca, G., & Vittoria, O. (2005). Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron*, 36, 630-644.
- Lucock, M., Yates, Z., Martin, C., Choi, J. H., Beckett, E., Boyd, L., ... & Veysey, M. (2015). Methylation diet and methyl group genetics in risk for adenomatous polyp occurrence. *BBA Clinical*, 3, 107-112.

- Mayer, E. L., Jacobsen, D. W., & Robinson, K. (1996). Homocysteine and coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 27, 517-527.
- Miller, J. W., Nadeau, M. R., Smith, D., & Selhub, J. (1994). Vitamin B-6 deficiency vs folate deficiency: comparison of responses to methionine loading in rats. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 59, 1033-1039.
- Meng, X., Zheng, J. L., Sun, M. L., Lai, H. Y., Wang, B. J., Yao, J., & Wang, H. (2022). Association between MTHFR (677C> T and 1298A> C) polymorphisms and psychiatric disorder: A meta-analysis. *PloS One*, 17, e0271170.
- Nayak, B.P., Dolkart, O., Satwalekar, P., Kumar, Y.P., Chandrasekar, A., Fromovich, O., Yakobson, E., Barak, S., Dayube U., & Shibli, J.A. (2020) Effect of the Pulsed Electromagnetic Field (PEMF) on Dental Implants Stability: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Materials*, 13, 1667.
- Ni, J., Zhang, L., Zhou, T., Xu, W. J., Xue, J. L., Cao, N., & Wang, X. (2017). Association between the MTHFR C677T polymorphism, blood folate and vitamin B12 deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China. *Journal of the Chinese Medical Association*, 80, 147-153.
- Niesche, R., & Haase, M. (2012). Emotions and ethics: A Foucauldian framework for becoming an ethical educator. *Educational Philosophy and Theory*, 44, 276-288.
- Nyman, S.R., Lang, N.P. (1994) Tooth mobility and the biological rationale for splinting teeth. *Periodontol 2000*, 4, 15-22.
- Quirynen, M., Vogels, R., Alsaadi, G., Naert, I., Jacobs, R., & Steenberghe, D. V. (2005). Predisposing conditions for retrograde peri-implantitis, and treatment suggestions. *Clinical Oral Implants Research*, 16, 599-608.
- Refsum, P. M. U. H. (1989). Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 114, 473-501.
- Rezende, L. M. (2015). Polimorfismos nos genes ESR1, ESR2, MTHFR como fatores de risco do câncer de mama esporádico. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas, Brasil.

- Rimondini, L., Marin, C., Brunella, F., & Fini, M. (2001). Internal contamination of a 2-component implant system after occlusal loading and provisionally luted reconstruction with or without a washer device. *Journal of Periodontology*, 72, 1652-1657.
- Schwarz, F., Derks, J., Monje, A., & Wang, H. L. (2018). Peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S246-S266.
- Rodwell, V. W. (2009) Catabolism of the carbon skeletons of amino acids. In: R. K. Murray, D. A. Bender, K. M. Botham, P. J. Kennelly, V. W. Rodwell, P. A. Weil (Eds.) *Harper's Illustrated Biochemistry* (28^a Edição). McGraw Hill, New York, USA
- Shibli, J. A., Martins, M. C., Lotufo, R. F. M., & Marcantonio Jr, E. (2003). Microbiologic and radiographic analysis of ligature-induced peri-implantitis with different dental implant surfaces. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 18, 383-390.
- Silberberg, J., Crooks, R., Fryer, J., Wlodarczyk, J., Nair, B., Guo, X. W., ... & Dudman, N. (1997). Gender differences and other determinants of the rise in plasma homocysteine after L-methionine loading. *Atherosclerosis*, 133, 105-110.
- Svardal, A. M., Djurhuus, R., Refsum, H., & Ueland, P. M. (1986). Disposition of homocysteine in rat hepatocytes and in nontransformed and malignant mouse embryo fibroblasts following exposure to inhibitors of S-adenosylhomocysteine catabolism. *Cancer Research*, 46, 5095-5100.
- Villa, Julia Khéde Dourado (2019). Efeito da suplementação com vitamina K2 (menaquinona-7), vitamina D3 e cálcio na saúde óssea e vascular de ratas ovariectomizadas. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Viçosa, Brasil.
- Taguchi, A., Saito, M., & Shiraki, M. (2022) Association of pentosidine and homocysteine levels with number of teeth present in Japanese postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*, 40, 773-781.
- Zappacosta, B., Mastroiacovo, P., Persichilli, S., Pounis, G., Ruggeri, S., Minucci, A., & Iacoviello, L. (2013). Homocysteine lowering by folate-rich diet or pharmacological supplementations in subjects with moderate hyperhomocysteinemia. *Nutrients*, 5, 1531-1543.

Dedicatória

DEDICO O MEU TRABALHO

À MINHA MULHER

1º POR SER A TRAVE DO MEU EQUILÍBRIO

2º PORQUE SE NÃO FOSSES TU ESTE TRABALHO NÃO SERIA REALIZADO

AOS MEUS FILHOS

GONÇALO, DORA, JOÃO, PELO INCONDICIONAL APOIO E INCENTIVO QUE DERAM À MINHA EVOLUÇÃO

AOS MEUS NETOS

POR EXISTIREM.

A IDADE NUNCA SERÁ UM ENTRAVE AO CONHECIMENTO.

O QUE IMPORTA É A ENTREGA, DEDICAÇÃO E AMOR QUE DAMOS AO QUE FAZEMOS.

MAS ATENÇÃO O FRACASSO NÃO É FATAL

“POR VEZES SENTIMOS QUE AQUILO QUE FAZEMOS NÃO É SENÃO UMA GOTA DE ÁGUA NO MAR. MAS O MAR SERIA MENOR SE LHE FALTASSE UMA GOTA”

(MADRE TERESA DE CALCUTÁ)

Agradecimentos

À MINHA ORIENTADORA PROFESSORA DOUTORA MARIA DO CÉU COSTA, PELO CONHECIMENTO, DISPONIBILIDADE, TRABALHO E PACIÊNCIA QUE SEMPRE ME DISPENSOU.

À MINHA CO-ORIENTADORA PROFESSORA DOUTORA ALDA PEREIRA DA SILVA, PELO SEU CONHECIMENTO QUE SEMPRE DISPONIBILIZOU AO SEU ENTUSIASMO NESTE TRABALHO, PELA PARTILHA E AJUDA QUE NUNCA RECUSOU, A UTILIDADE DA DISCUSSÃO CIENTÍFICA QUE MANTIVEMOS, ESPERO QUE PARA BEM DO PRÓXIMO.

AO MEU DOENTE QUE SEMPRE SE DISPONIBILIZOU PARA EFETUAR TODOS OS EXAMES NECESSÁRIOS PARA O ESTUDO.

AO MEU E COLEGA JOÃO PELA AJUDA E RESTRUTURAÇÃO DO PRESENTE TRABALHO.

A TODOS AQUELES QUE DE ALGUMA FORMA CONTRIBUÍRAM PARA A MINHA ELEVAÇÃO, OBRIGADO

Resumo

Enquadramento: A resistência óssea é dependente dos níveis de cálcio plasmáticos e, de acordo com a Orientação técnica Nº: 13/DSCS/DPCD/DSQC da Direção-Geral da Saúde sobre suplementos de Cálcio (Ca^{2+}) e Vitamina D em pessoas idosas, as pessoas com mais de 65 anos têm indicação para realizar suplementação com cálcio e vitamina D, com precauções. Aproximadamente 99% do Ca^{2+} corporal encontra-se no esqueleto, principalmente sob a forma de cristais de hidroxiapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. O restante (1%) encontra-se nos dentes, tecidos moles e no fluido extracelular.

Objetivo e Justificação do Estudo: Relatar o caso de um paciente geriátrico com perimplantite que revelou rejeição permanente a implantes e ao qual foi feita uma abordagem não farmacológica de suplementação complementarmente a uma profilaxia anti-infeciosa. Embora a eficácia da Suplementação com Vitamina D3 em Osteointegração de Implantes seja muito referenciada, continuam a ser necessários mais estudos, com mais evidências para que se pretendeu contribuir com o presente estudo.

Descrição do caso: Um homem de 65 anos de idade que demonstra repetidamente rejeição *in loci* (localizações múltiplas) a implantes dentários. Ele estava sob profilaxia anti-infeciosa e um regime de suplementação complementar. Nenhum histórico familiar de doença óssea ou de má nutrição. Estudos laboratoriais apresentam alto nível de Ferritina, GGT e Homocisteína e baixo nível de 25-Hydroxyvitamina D assim como em determinada altura apresenta osteomalacia. A ortopantomografia apresenta perimplantite nos implantes existentes. Aos 5/6 anos de idade, o seu Médico efetuou-lhe uma transfusão de sangue de ambos os pais, não sabendo para que efeito.

Intervenção: Optámos por uma abordagem complementar baseada num regime dietético e suplementar alimentar. Com o regime aplicado o paciente deixou de apresentar osteomalacia dando-nos mais possibilidades de integração de implantes.

Conclusão: A falta de osteointegração é dependente dos níveis de cálcio plasmáticos assim como a diminuição da massa óssea e alteração da qualidade microestrutura do osso. Contudo, a falta de resposta à suplementação e a existência de hiperhomocisteinemia ligeira levou à pesquisa e identificação, no paciente, de um Polimorfismo do MTHFR C-677-T, em que ocorre a troca do Aminoácido ALANINA na posição 222 por VALINA, devido à substituição de uma CITOSINA por uma TIMIDINA no nucleótido 677. Esta mudança produz grandes reduções da atividade da enzima MTHF, as quais justificam a falta de resposta do paciente. Recomenda-se que sejam investigados os polimorfismos genéticos quando são diagnosticadas alterações teciduais orais levando tanto à perda precoce de dentes e falha de osteointegração de implantes.

Palavras-Chave

Implantes, Suplementação; Vitamina D e Cálcio; Homocisteína; Níveis de Ca^{2+} ; Vitamina D3; Vitamina K2; Magnésio; Osteointegração de implante dentário; Saúde esquelética; Perimplantite dentária; Ortopantomografias e Raio-X periapical

Abstract

Framework: Bone strength is dependent on plasma calcium levels and, in accordance with Technical Guidance N°: 13/DSCS/DPCD/DSQC of the Directorate-General for Health on Calcium (Ca²⁺) and Vitamin D supplements in elderly people, people over 65 years of age are recommended to supplement with calcium and vitamin D, with precautions. Approximately 99% of body Ca²⁺ is found in the skeleton, mainly in the form of hydroxyapatite crystals [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂]. The remainder (1%) is found in the teeth, soft tissues and extracellular fluid.

Objective and Justification of the Study: To report the case of a geriatric patient with peri-implantitis who revealed permanent rejection of implants and who was given a non-pharmacological approach of supplementation in addition to anti-infectious prophylaxis. Although the effectiveness of Supplementation with Vitamin D3 in Osteointegration of Implants is widely referenced, further studies are still needed, with more evidence to which this study intended to contribute.

Case description: A 65-year-old male who repeatedly demonstrates *in loci* (multiple locations) rejection of dental implants. He was on anti-infective prophylaxis and a supplemental supplementation regimen. No family history of bone disease or malnutrition. Laboratory studies show high levels of Ferritin, GGT and Homocysteine and low levels of 25-Hydroxyvitamin D, as well as osteomalacia at some point. Orthopantomography shows peri-implantitis in existing implants. At 5/6 years of age, his Doctor gave him a blood transfusion from both parents, not knowing for what purpose. We opted for a complementary approach based on a dietary and supplementary diet. With the regimen applied, the patient no longer had osteomalacia, giving us more possibilities for implant integration.

Intervention: We opted for a complementary approach based on a dietary regimen and supplementary food. With the regimen applied, the patient no longer had osteomalacia, giving us more possibilities for implant integration.

Conclusion: The lack of osteointegration is dependent on plasma calcium levels as well as the decrease in bone mass and alteration of the microstructure quality of the bone. However, the lack of response to supplementation and the existence of

mild hyper homocysteinemia led to the research and identification, in the patient, of a Polymorphism of the MTHFR C-677-T, in which the Amino Acid ALANINE at position 222 is replaced by VALINE, due to the replacement of a CYTOSINE by a THYMIDINE at nucleotide 677. This change produces large reductions in the activity of the MTHF enzyme, which explain the patient's lack of response. It is recommended that genetic polymorphisms be investigated when diagnosing oral tissue alterations leading to both early loss of teeth and failure of osteointegration of implants.

Keywords

Implants, Supplementation; Vitamin D and Calcium; Homocysteine; Ca²⁺ levels; Vitamin D levels; Vitamin K2; Magnesium; Implantation osteointegration; Dental peri-implantitis; Bone demineralization; Orthopantomography and Periapical X-ray

Índice

Dedicatória.....	I
Agradecimentos.....	III
Resumo.....	V
Abstract.....	VII
Índice de Tabelas.....	XI
Índice de Figuras.....	XIII
Abreviaturas.....	XV
I. Introdução.....	1
I.1. Metabolismo do osso.....	1
I.2. Colagénio.....	1
<i>I.2.A. Função do colagénio.....</i>	<i>2</i>
I.3. Osteointegração.....	3
I.4. Osteodesintegração.....	4
II. Objetivos.....	5
III. Métodos.....	5
III.1. Estudo de caso.....	5
IV. Descrição do caso.....	6
IV.1. Sinopse.....	6
<i>IV.1.A. Diagnóstico e Intervenções.....</i>	<i>7</i>
<i>IV.1.B. Medicação e Suplementação.....</i>	<i>11</i>
IV.2. Imagiologia.....	13

V. Discussão.....	14
V.1. História clínica pregressa.....	14
V.2. História clínica atual.....	15
V.3. Evolução do paciente.....	15
V.3.A. O microbioma oral associado às infeções periimplantares.....	16
V.3.B. Disbiose como fator determinante da patologia oral e sistémica: importância do microbioma.....	17
V.4. Análise microbiológica e radiográfica da perimplantite induzida por ligaduras com diferentes superfícies de implante dentário	17
V.5. Importância da nutrição adequada na prevenção da massa óssea.....	17
V.6. Conceito de Homocisteína.....	20
V.6.A. Vias metabólicas.....	21
V.6.B. O que é a Homocistinúria clássica?.....	22
V.6.C. Como se transmite?.....	22
V.6.D. De onde provém a homocisteína?.....	23
V.6.E. Como se manifesta?.....	23
V.6.F. Homocistinúria – Como se diagnostica?.....	24
V.6.G. Como se trata?.....	24
V.6.H. Situações especiais.....	24
V.7. Síntese da Cisteína.....	26
V.7.A. Principais vias metabólicas.....	26
V.7.B. Erros do metabolismo de aminoácidos que contêm enxofre.....	26
V.8. Resumo.....	27
VI. Conclusão.....	28
VII. Referências Bibliograficas.....	30

Índice de Tabelas

Tabela 1. Diagnósticos ou intervenções realizadas e respetivas datas.....	7
Tabela 2. Valores de Ferritina, Vit D e Cálcio.....	11
Tabela 3. Análises hormonais.....	12
Tabela 4. Monitorização da Vit D	12
Tabela 5. Análises bioquímicas consideradas.....	19
Tabela 6. Análises bioquímicas.....	19
Tabela 7. Tipologia da atividade da enzima MTHFR.....	26

Índice de Figuras

Figura 1. Esquema da estrutura do colagénio.....	2
Figura 2. O colagénio como componente essencial de vários tecidos conjuntivos.....	3
Figura 3. Análises bioquímicas em 3 colheitas separadas ca. 4 meses.....	10
Figura 4. Análises de indicadores de Patologia após administração de Vitamina D3 e Vitamina K2 (menaquinona-7).....	10
Figura 5. Evolução dos valores da Homocisteína após suplementação.....	11
Figura 6. Status radiológico da arcada superior e inferior.....	13
Figura 7. A - Bolsa periodontal com compromisso da peça dentária 32; B - Porção radicular intraósseo de 50%, laminae duras inflamadas, do bloco antero-inferior; C - Infecção periodontal da peça 12, e perda da tabua óssea palatina. Imagens obtidas a 13 de Janeiro de 2017.....	13
Figura 8. A - Implantes colocados em 16 e 17; B - Implantes colocados em 42; C - Implantes colocados em 32; D - Implantes colocados em 35 e 37. Imagens obtidas a 3 de Fevereiro de 2017.....	14
Figura 9. A – Perimplantite; B - Imagem com falta de substância óssea, por perda de implante em 32; C - Perimplantite em 35 e 37. Imagens obtidas a 15 de Março de 2017.....	14
Figura 10. Proposta de mecanismo provável para desenvolvimento de osteoporose e sua relação com o metabolismo da homocisteína.....	21
Figura 11. Homocisteína, $C_4H_9NO_2S$	23
Figura 12. Metabolismo da Homocisteína.....	25

Abreviaturas

ACSS – Administração Central do Sistema de Saúde

EAs – Efeitos Adversos

HAP – hipertensão arterial pulmonar

IR – Investigador Responsável

OMS – Organização Mundial de Saúde

S.A. – Suplementos Alimentares

SNS – Sistema Nacional de Saúde

Ca²⁺ - Cálcio

Vit D3 – Vitamina D3

Vit K2 – Vitamina K2

Mg²⁺ - Magnésio

DV – Dimensão Vertical

ATM – Articulação Temporo-Mandibular

PPR – Prótese Facial Removível

PhZn – Fosfato de Zinco

L-PRF – Leucócito- Plaquetas Ricas em Fibrina

HHcy – Hiperhomocisteinemia

He – Homocisteína

SAM – S. Adenosil-Metionina

CBS – Cistationa β sintetase

MTHR – Metileno-Tetra-hidrofolato-redutase

5-MTHR – 5-Metileno-Tetra-hidrofolato-redutase

5-MTH – 5-Metileno Tetra-hidrofolato

tHcy – Concentração sérica de homocisteína total

SIC – Informação dita pelo paciente

I. INTRODUÇÃO

I.1. Metabolismo do osso

O osso é um tecido metabolicamente ativo que responde a alterações na ingestão alimentar e no estado nutricional. É ~ 35% de proteína, principalmente colagénio, que fornece uma estrutura orgânica para o mineral ósseo. O mineral é o restante ~ 65% do tecido ósseo e é composto principalmente de cálcio e fosfato em uma forma que é estruturalmente semelhante ao mineral dentro do grupo da apatita. O tecido esquelético está em constante renovação por meio da reabsorção pelos osteoclastos associada à formação pelos osteoblastos. Nesse sentido, o equilíbrio ósseo geral é determinado pela contribuição relativa de cada um desses processos. Além de macro minerais como cálcio, fósforo e magnésio, que têm papéis bem conhecidos na saúde óssea, oligoelementos como boro, ferro, zinco, cobre e selénio também afetam o metabolismo ósseo. Os efeitos dos oligoelementos no metabolismo esquelético e nas propriedades do tecido podem ser indiretos por meio da regulação do metabolismo macro mineral, ou diretos, afetando a proliferação ou atividade dos osteoblastos ou osteoclastos ou, finalmente, por meio da incorporação na matriz mineral óssea (Gaffney-Stomberg, 2019).

I.2. Colagénio

O **colagénio** é uma importante proteína do corpo dos animais, representando entre 25% e 30% de toda proteína corporal. Essa proteína fibrosa é constituída por cadeias peptídicas formadas por aminoácidos como glicina, prolina e a hidroxiprolina. A sequência de aminoácidos dos colagénios, independentemente do tipo, contém um aminoácido **glicina** repetido a cada terceira posição dessa sequência.

As fibrilas de colagénio são formadas por meio da polimerização do tropocolagénio (unidades moleculares). O tropocolagénio é constituído por três cadeias polipeptídicas que estão organizadas em tríplice hélice. O tropocolagénio agrega-se em

microfibrilas, as quais se juntam para formar fibrilas, nos colagénios tipo I, II e III. Nos tipos I e III, essas fibrilas formam as fibras.

O tropocolagénio (moléculas de colagénio) é formado por três cadeias polipeptídicas arranjadas em tríplice hélice (Figura 1). O colagénio possui uma estrutura molecular relativamente simples e não é solúvel em água. Essa insolubilidade é o resultado da grande quantidade de aminoácidos hidrofóbicos da proteína. Geralmente, o colagénio apresenta-se, *in vivo*, em coloração branca e opaca.

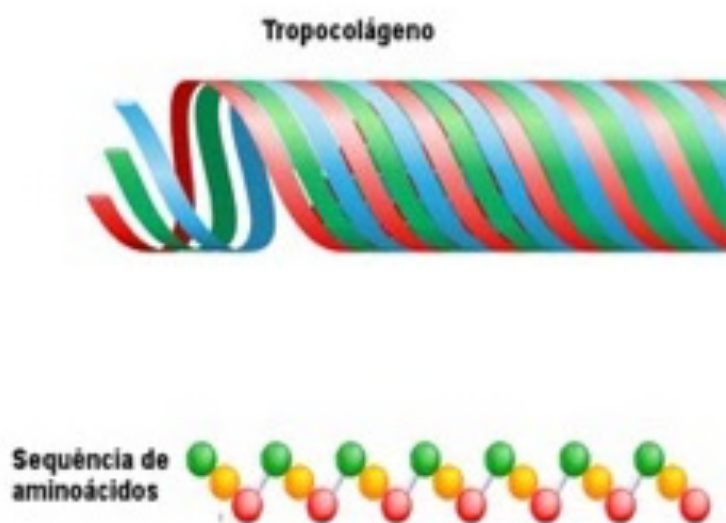


Figura 1. Esquema da estrutura do colagénio.

1.2.A. Função do colagénio

O colagénio destaca-se por ser um componente essencial de vários tecidos conjuntivos, sendo encontrado na pele, nas cartilagens, nos ossos e nos tendões (Figura 2). Apresenta a função de contribuir com a resistência, coesão e elasticidade dos tecidos em que está presente. Essa proteína é responsável por garantir a integridade da matriz extracelular ou ainda atuar na fixação de células nessa matriz. Também apresenta papel importante na cicatrização e regeneração.



Figura 2. O colagénio como componente essencial de vários tecidos conjuntivos. Fonte: SANTOS, Vanessa Sardinha dos. "Colagénio"; *Brasil Escola*. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/biologia/colageno.htm>. Acesso em 08 de dezembro de 2021.

I.3. Osteointegração

O sucesso clínico a longo prazo de implantes dentários endósseos está criticamente relacionado a um amplo contato direto osso-implante. Esta condição é chamada de osteointegração e é alcançada garantindo uma estabilidade mecânica primária ao implante imediatamente após a implantação. Tanto a estabilidade primária quanto a osteointegração são favorecidas por superfícies de implantes micro-ásperas que são obtidas por diferentes técnicas de implantes de titânio ou revestindo o titânio com diferentes materiais. A cavidade perfurada no osso hospedeiro é comparável a uma ferida óssea comum. Na resposta óssea precoce ao implante, o primeiro tecido que entra em contato com a superfície do implante é o coágulo sanguíneo, com atenção especial às plaquetas e fibrina. A cicatrização do tecido peri-implantar começa

com uma resposta inflamatória à medida que o implante é inserido na cavidade óssea, mas uma camada calcificada afibrilar precoce comparável à lâmina limitante ou linhas incrementais no osso é apenas observável na superfície do implante tanto em condições *in vitro* quanto em condições *in vivo*. Logo no primeiro dia da implantação, células mesenquimais, pré-osteoblastos e osteoblastos aderem à superfície do implante coberta pela camada calcificada afibrilar para produzir fibrilas de colágeno do tecido osteóide. Poucos dias após a implantação, um osso tecido e, em seguida, um osso trabecular reparador com trabéculas ósseas delimitando grandes espaços medulares ricos em vasos sanguíneos e células mesenquimais estão presentes no espaço entre o implante e o osso hospedeiro. A osteogénese peri-implantar pode prosseguir do osso hospedeiro para a superfície do implante (osteogénese distante) e da superfície do implante para o osso hospedeiro (osteogénese de contato) na chamada formação óssea de novo. Essa resposta óssea precoce ao implante gradualmente se desenvolve em uma fixação biológica do dispositivo e consiste na deposição precoce de um osso reparador recém-formado apenas em contato direto com a superfície do implante. Atualmente, a osteoporose senil e pós-menopausa é extremamente difusa na população e tem consequências importantes no sucesso clínico dos implantes dentários endósseos. Em particular, as condições metabólicas sistêmicas e morfológicas do local não são favoráveis à estabilidade primária, fixação biológica e osteointegração final. Uma boa fixação biológica precoce pode permitir a redução do tempo antes do carregamento do implante, favorecendo o procedimento clínico de carregamento precoce ou imediato do implante. O osso trabecular na fixação biológica do implante é gradualmente substituído por um osso lamelar maduro que caracteriza a ossoeintegração do implante. Como consideração final, o osso lamelar maduro observado em implantes osteointegrados nem sempre é o mesmo, pois ocorre um turnover biológico no osso peri-implantar até 1 mm da superfície do implante, tanto com processos de osteogénese quanto de reabsorção óssea (Marco et al., 2005).

I.4. Osteodesintegração

Esta situação em particular, reveste-se de características como qualquer outra inflamação, no entanto há que tentar descobrir os mecanismos envolventes que levam à constante perda dos implantes.

Foram pesquisadas no *PubMed* as causas principais das perdas de implantes dentários.

Perimplantite, definição:

Perimplantite é uma condição patológica que ocorre em tecidos ao redor de implantes dentários, caracterizada por inflamação no tecido conjuntivo peri-implante e perda progressiva do osso de sustentação (Schwarz et al., 2018).

Na situação não foram pedidos exames aos LINFÓCITOS T (responsáveis quando diminuídos pela inflamação), nem da alteração da função leucocitária (Cosmi et al., 2014).

Dada a incerteza do tratamento mais apropriado para esta anomalia e devido ao impacto na qualidade de vida do paciente, o objetivo deste trabalho foi, ao relatar um caso raro, encontrar soluções para a situação.

II. OBJETIVOS

1. Relatar o caso de um paciente adulto com perdas sucessivas de implantes dentários. Colocados em várias fases e com valores analíticos diferentes, como se relata mais adiante.
2. Com este trabalho pretende-se incentivar os Médicos, sobretudo os Implantologistas, para a necessidade de investigar todas as possíveis causas que possam levar à perda de implantes dentários tanto a curto como a médio prazo, tentando saber a relação causa/efeito, e discutindo a abordagem a esta anomalia.

III. MÉTODOS

III.1. Estudo de caso

Hipótese de investigação: Mantendo os níveis ideais dos elementos químicos [Ca^{2+} /Vit D₃, Vit. K₂, e magnésio (Mg^{2+})], consegue-se manter a saúde esquelética, diminuindo o risco de osteomalacia.

IV. DESCRIÇÃO DO CASO

Um homem (65 anos) que compareceu na consulta de medicina dentária em 31 de Maio de 2016, com dor irradiada para temporal bilateral, dor na abertura da boca, com estalidos e crepitações bilaterais, grandes destruições coronárias em todas as peças dentárias, atingindo nalgumas os 50%, ausência das peças 16, 17, 18, 36, 37, e 38. No mesmo dia da consulta executou-se um status radiológico, que permitiu observar falsa classe III devido à perda da DV. Processos infecciosos nas peças 22, 42, e 32, que não permitem mastigação confortável. Observou tratar-se de doente bruxómano, com disfunção da ATM bilateral.

Em consulta de Cirurgia Dentária foi realizada exodontias seriadas das peças dentárias 41, 42, 32, e 31, com implantação imediata em 42 e 32, colocados com o torque de $> 50 \text{ NW/cm}^2$ + PPR (prótese parcial removível). Implantes individuais nos locais correspondentes às peças dentárias 16, 17, 36, e 37, colocados com o torque de 35 NW/cm^2 , colocadas tampas de cicatrização de 2 m/m.

Ao fim de 20 dias o implante 36, apresentava mobilidade grau III (os restantes sem alteração). Foi prescrita Minociclina 100 mg/dia, durante 30 dias (para diminuir a proliferação fibroblástica) e ainda Colecalciferol (Vigantol) 50 gotas ao pequeno-almoço e como desinfectante Clorhexidina colutório a 0,12%. Vinte e três dias depois teve de ser feita a remoção dos implantes 42/36, por perimplantite, e o implante 32 saiu espontaneamente.

Foram sucessivamente administrados os seguintes suplementos: Vitamina C, Vigantol, Betaina 300 mg + 25 mg pepsina, modulador de Homocisteína (trimetilglicina, Vit B6, B12 e ácido fólico) e monitorizadas as suas dosagens em função dos indicadores bioquímicos.

IV.1. Sinopse

O doente compareceu na consulta de medicina dentária em 31 de Maio de 2016, com dor irradiada para temporal bilateral, dor na abertura da boca, com estalidos e crepitações bilaterais, grandes destruições coronárias em todas as peças dentárias, atingindo nalgumas os 50%.

AUSÊNCIA DAS PEÇAS 16, 17, 18, 36, 37, e 38.

No mesmo dia da consulta executou-se um status radiológico, que permitiu observar falsa classe III devido à perda da DV. Processos infecciosos nas peças 22, 42, e 32, que não permitem mastigação confortável.

Ainda observou-se tratar-se de doente bruxómano, com disfunção da ATM bilateral.

Enviou-se o doente para a consulta de Cirurgia Dentária

IV.1.A. Diagnóstico e Intervenções

Tabela 1. Diagnósticos ou intervenções realizadas e respetivas datas (continua nas páginas 8 e 9).

Data	Diagnóstico/Intervenções
2016	
13 de Junho	Consulta de cirurgia: foi pedida telerradiografia de perfil e modelos de estudo.
2017	
13 de Janeiro	Execução de modelos para confecção de PPR inferior.
03 de Fevereiro	Exodontias seriadas dos 41, 42, 31 e 32 com implantação imediata em 42 e 32, colocados a $> 50 \text{ NW/cm}^2$ + PPR. Implantes individuais aos 16, 17, 36, e 37 colocados com aperto de 35 NW/cm^2 , com tampas de cicatrização de 2m/m. Adaptação de PPR inferior sobre implantes, com as peças 42, 41, 31, 32, 36, e 37 com um conector em 35.
22 de Fevereiro	O implante 36 apresenta mobilidade grau III (os restantes mantêm-se sem alteração). Foi prescrito Minociclina 100 mg/dia, durante 30 dias (para diminuir a proliferação fibroblástica) e colecalciferol (Vigantol®) 50 gotas ao pequeno-almoço (o valor analítico era inferior a 20 ng/mL nesta altura, e 6 meses antes os valores eram superiores a 75 ng/mL), e como desinfetante Clorexidina colutório a 0,12%.
15 de Março	Remoção dos implantes 42/36, por perimplantite, e o implante 32 saiu espontaneamente (continua com o Vigantol® e em SOS para as dores Dexcetoprofeno 25 mg).
28 de Abril	Recolocação dos implantes 32 e 42.

Data	Diagnóstico/Intervenções
14 de Junho	Colocação de Multi Unites nos imolantes 32/42 e modelos para confeção de ponte metalocerâmica. Biopolpectomia ao 45 encerrado com PhZn. Os implantes 36 e 16 foram retirados por não osteointegrarem, apresentavam osteomielite o que originava mobilidade; continua o tratamento com Vigantol® mais 3 meses.
08 de Setembro	Mudados os Multi Unites dos 32 e 42 para 4,5 mm e coloquei ponte em metalocerâmica de 4 elementos 32/42/31/41, aparafusada sobre os 2 implantes 32/42 a 25 NW/cm ²
27 de Setembro	Recolocação do implante em 16.
11 de Outubro	Biopolpectomia aos 13/11/21/23 (os 12 e 22 com canais atrésicos e espessamento da lâmina dura).
2018	
09 de Janeiro	Exo do 22 com implante imediato com L-PRF + osso autólogo + membrana. O implante 16 foi retirado por não osteointegrar e substituído por novo implante + L-PRF + xenoenxerto (ficou com fraca estabilidade primária). 36 – Recolocação de novo implante com L-PRF estabilidade primária > 40 NW/mm ² . 23 e 21 espigões em fibra de vidro intra-canal.
04 de Abril	Voltei a repetir o implante 36 a 10 NW/mm ² com membrana e L-PRF. O implante 22 saiu espontaneamente e neste dia foi colocado um bloco de osso equíneo com L-PRF e membrana.
09 de Maio	Rx ao implante 36 que mostra ligeira inflamação perimplantar. Foi prescrevi Minociclina 100 mg/30dias, 1 por dia.
08 de Outubro	O bloco de osso colocado no lugar 22, em 04 de Abril de 2018, foi totalmente reabsorvido, resolvi a colocação de 1 implante (NEODENT) mas para palatino, no lugar 22 a 12 NW/mm ² .
2019	
10 de Janeiro	Talhes coronários dos 13, 11, 21, e 23; o 12 fraturou a coroa clínica infra óssea, marca para exo e implante imediato, fez-se ponte provisória em Stroctur® para os 13, 12, 21, 22, e 23.
20 de Janeiro	Exodontia da raiz do 12 e colocação imediata de implante e Multi Unit.
23 de Fevereiro	O implante 12 saiu espontaneamente.

Data	Diagnóstico/Intervenções
10 de Abril	Colocação de Multi Unit nos 37, 36, 16, e 17. Biopolpectomia ao 44, com encerramento coronário.
07 de Junho	Talhes coronários para coroas metalocerâmicas 44, 45, 46, e 43 em zircónio.
28 de Junho	Cimentação de coroa em zircónio ao 43 e em metalocerâmica aos 44, 45, e 46, cimentadas a Duo-Link.
11 de Setembro	A raiz do 13 sofreu fratura vertical. Visto ao Rx.
17 de Setembro	Exodontia da raiz do 13, com colocação imediata de implante e recolocação de implante em 12, Multi Unit. AROT e coroas individuais provisórias, sobre os implantes. Foi indicado um aparelho Water floss, para melhorar as condições de higiene dentária.
02 de Outubro	O implante 12 apresenta mobilidade; foi ferulizado nas coroas 12/13.
05 de Novembro	Rx aos implantes 12 e 13, o implante 12 mostra recuperação osteomielítica. Rx aos implantes 36/37, apresentam imagem osteomielítica de fraca intensidade, a gengiva perimplantar bastante edemaciada. Foi prescrita Vitamina K2 (menaquinona-7 = K2-mk7) – 100 µg/dia
2020	
Janeiro	Os implantes 13 e 12 caíram espontaneamente. Exames analíticos: apresentam-se de seguida nas Figuras 3 e 4 e 5. O Hemograma e Velocidade de Sedimentação (VS), na Figura 3 e marcadores do metabolismo fosfocálcico (Figura 4), onde foi evidente a desregulação da Homocisteína monitorizada (Figura 5). Mandada executar PPR provisória em acrílico para os 12 e 13, a recuperação com implantes fica a aguardar os resultados analíticos e/ou medicação de suporte.

	Resultado / Unidades	Valores de Referência	20-06-2020	Resultados anteriores 17-02-2020
HEMATOLOGIA				
HEMOGRAMA				
Eritrograma				
Hemoglobina	14.7 g/dl	13.0 - 17.0	15.5	15.1
Eritrócitos	4.90 x 10 ⁶ /μl	4.50 - 5.50	5.16	5.07
Hematócrito	45.2 %	40.0 - 50.0	46.3	47.0
V.G.M.	92.2 fl	80.0 - 97.0	89.7	92.7
H.G.M.	30.0 pg	27.0 - 32.0	30.0	29.8
C.M.H.G.	32.5 g/dl	32.0 - 36.0	33.5	32.1
R.D.W.	12.7 %	11.6 - 14.0	13.2	12.7
Leucograma				
Leucócitos	6.0 x 10 ³ /μl	4.0 - 10.0	8.4	6.2
Neutrófilos	68.3 % 4.07 x 10 ³ /μl	40.00 - 80.00	74.6	63.6
Eosinófilos	1.2 % 0.07 x 10 ³ /μl	1.00 - 6.00	1.7	1.6
Basófilos	0.8 % 0.05 x 10 ³ /μl	0.00 - 2.00	0.5	0.5
Linfócitos	24.5 % 1.46 x 10 ³ /μl	20.00 - 40.00	17.4	27.5
Monócitos	5.2 % 0.31 x 10 ³ /μl	2.00 - 10.00	5.8	6.8
Trombocitograma				
Plaquetas	231 x 10 ³ /μl	150 - 400	224	224
ESTUDO FÍSICO DO SANGUE				
Velocidade de Sedimentação				
VS à 1ª hora	5 mm/hora	< 13		2

Figura 3. Análises bioquímicas em 3 colheitas separadas ca. 4 meses.

	Resultado / Unidades	Valores de Referência	20-06-2020	Resultados anteriores 17-02-2020
PATOLOGIA QUÍMICA				
METABOLISMO LÍPIDICO				
Colesterol HDL	70 mg/dL	35 - 55	68	56
Triglicéridos	68 mg/dL	< 150	55	74
PROTEÍNAS				
Proteína C Reactiva	0.230 mg/dL	0.050 - 1.000	<0.050	0.100
METABOLISMO PURÍNICO				
Uricémia	4.9 mg/dL	3.5 - 7.2	4.4	5.2
FUNÇÃO RENAL				
Creatininémia	0.84 mg/dL	0.70 - 1.30	1.01	
FUNÇÃO HEPATO-BILIAR				
Aspartato aminotransferase (AST)	31 U/l	15 - 37	26	29
Alanina aminotransferase (ALT)	42 U/l	16 - 63	35	42
Gama-Glutamyl-Transpeptidase (GGT)	83 U/l	15 - 85	67	81
METABOLISMO FOSFO-CÁLCICO				
Calcémia	9.1 mg/dL	8.5 - 10.1		
Magnesiémia	2.4 mg/dL	1.8 - 2.4		
25-Hidroxitamina D	21.40 ng/ml	Deficiência: <10 Insuficiência: 10 - 30 Suficiência: 30 - 100 Toxicidade: >100		13.80
BIOMARCADORES PROSTÁTICOS				
PSA Total	1.00 ng/ml	Idade (anos) Valor Ref. (ng/mL)	0.76	0.74
		40 - 49 0 - 2.5		
		50 - 59 0 - 3.5		
		60 - 69 0 - 4.5		

Figura 4. Análises de indicadores de Patologia após administração de Vitamina D3 e Vitamina K2 (menaquinona-7)

	Resultado / Unidades	Valores de Referência	20-06-2020	Resultados anteriores 17-02-2020
PATOLOGIA QUÍMICA				
BIOMARCADORES PROSTÁTICOS				
PSA Livre				
PSA fracção livre	0.65 ng/ml		0.32	0.28
Razão PSA livre/PSA total	0.65		0.42	0.38
Para valores de PSA total entre 3 e 20 ng/ml, a razão entre PSA livre / PSA Total ≥ 0.20 é sugestiva de HBP.				
METABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS				
Homocisteína	13.40 $\mu\text{mol/L}$	3.70 - 13.90		15.80

Figura 5. Evolução dos valores da Homocisteína após suplementação

Verifica-se que os valores ligeiramente elevados (15,80 $\mu\text{mol/L}$) normalizaram (Figura 5).

IV.1.B. Medicação e Suplementação

04 de Março de 2020

- Vigantol® 30 gotas/dia

Os valores analíticos da Vit D3 (13,8 ng/mL) sugerem Osteomalacia, o que pode justificar a perda dos implantes, razão das 18.000UI/dia, associando Vit K2 (Vit. K2–mk7 – 100 $\mu\text{g/dia}$).

Outubro de 2020

- Requeridas novas análises. Apresentam-se na Tabela 2 os valores recebidos e relacionados com a parte óssea de interesse para este estudo.

Tabela 2. Valores de Ferritina, Vit D e Cálcio

Item	Valor
Ferritina	359,1 ng/mL
VitaminaD-OH25	21,40 nmol/L
Ca ²⁺	9,10 mg/dL

- Após a receção dos valores foi prescrito: Vigantol® 50 gotas (21,4 ng/mL)

Observação: aumentado o valor da toma diária de 18 mil UI para 30 mil UI, em virtude de em 8 meses apenas subiu o valor de 13,8 p/ 21,4 (este período correspondeu ao verão). Vit K2 – 100 µg/dia

- Prescrições e aconselhamento: A relação entre a Hemoglobina/hematócrito é negativa o que sugere o aumento do consumo de água diária. Ferritina se os valores se mantiverem ou aumentarem: sugere-se dar sangue 1 vez por mês

Abril de 2021

- Pedidas análises hormonais, relacionadas com a formação e reabsorção óssea (Tabela 3).

Tabela 3. Análises hormonais.

Item	Valor
Cortisol plasmático	19 µg/dL
DHEA	2,2 ng/mL
DHEA-S	152 µg/dL
Progesterona	0,56 ng/mL
Testosterona plasmática	712,4 ng/dL
Testosterona livre	21,37 pg/mL

- Os resultados apresentados encontram-se dentro dos valores normais para a idade do paciente.

Tabela 4. Monitorização da Vit D

Item	Valor
25OH-vit D	41,40 ng/ml

- Em virtude do aumento da Vit D3, prescrevi para que fosse associado, além da Vit K2 (que tem vindo a tomar), vitamina A 5000UI 1x/dia

IV.2. IMAGIOLOGIA



Figura 6. Status radiológico da arcada superior e inferior

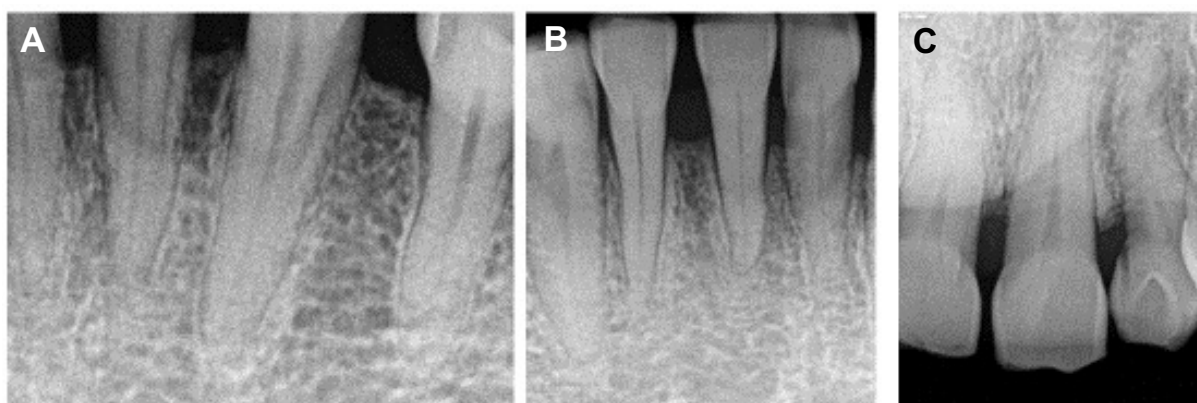


Figura 7. A - Bolsa periodontal com compromisso da peça dentária 32; B - Porção radicular intraósseo de 50%, lamina dura inflamada, do bloco antero-inferior; C - Infecção periodontal da peça 12, e perda da tabua óssea palatina. Imagens obtidas a 13 de Janeiro de 2017.

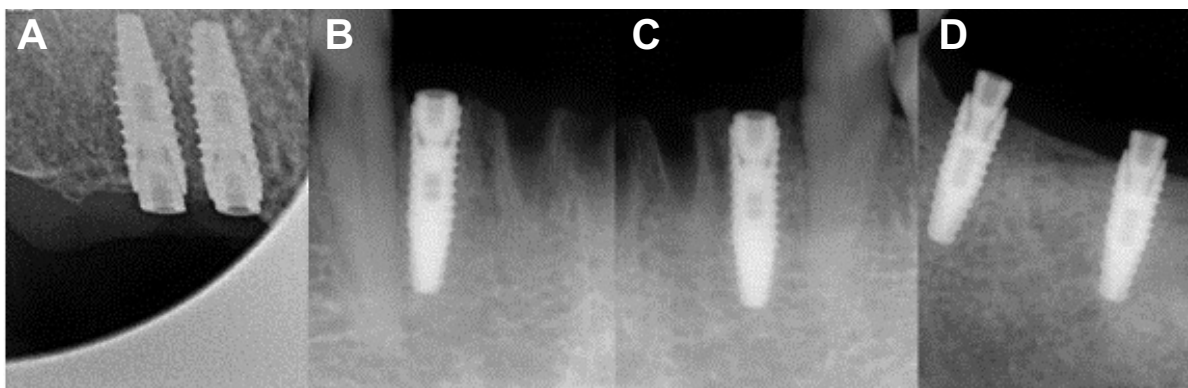


Figura 8. A - Implantes colocados em 16 e 17; B - Implantes colocados em 42; C - Implantes colocados em 32; D - Implantes colocados em 35 e 37. Imagens obtidas a 3 de Fevereiro de 2017.

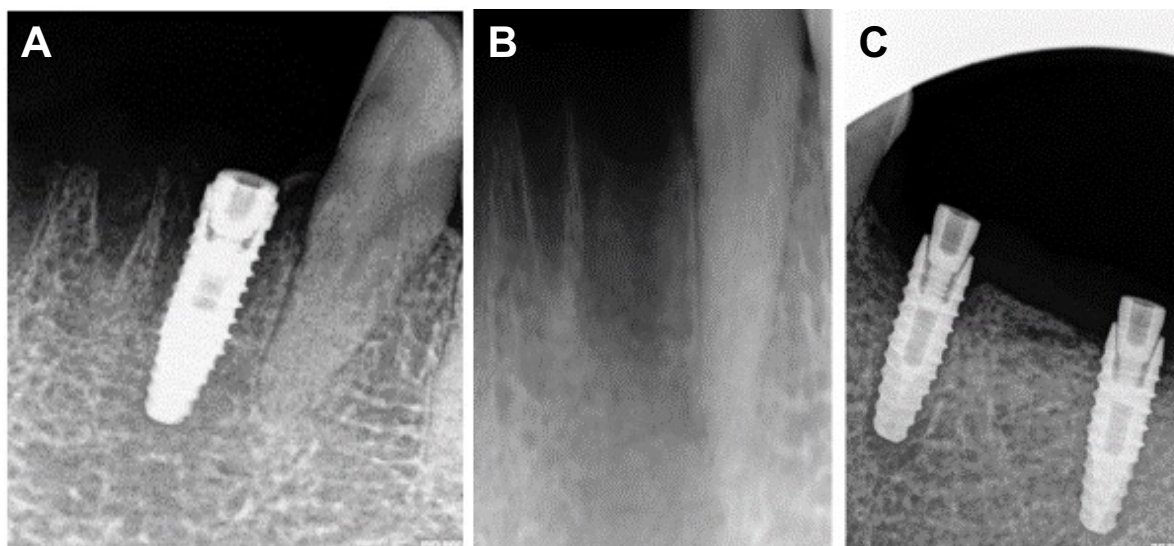


Figura 9. A – Perimplantite; B - Imagem com falta de substância óssea, por perda de implante em 32; C - Perimplantite em 35 e 37. Imagens obtidas a 15 de Março de 2017.

V. DISCUSSÃO

V.1. História clínica pregressa

O doente em questão apresenta uma história clínica pregressa em que refere que por volta dos 5/6 anos de idade, não sabendo a razão, o seu Médico efetuou-lhe uma transfusão de sangue de ambos os pais, refere que até depois dos 20 anos de

idade todos os anos no início da primavera o corpo se enchia de erupções (diz que desde sempre teve sonos curtos e inquietantes, com movimentos clono tónicos enquanto dorme – SIC).

V.2. História clínica atual

Em JANEIRO de 2020 foi associado à toma da Vit. D3, Vit K2-mk7, na intenção de garantir este recetor no osso para o Cálcio. De facto, é conhecido que a Vitamina K2 tem um papel fundamental na saúde óssea e vascular apesar de a sua recomendação ser ainda pouco frequente na prática clínica (Hoshi, *et al.*, 1999). Num trabalho recente de Villa (2019) concluiu-se que o tratamento de animais com Vitamina K2, bem como a troca de tratamento, a partir da quarta semana, de $\text{Ca}^{2+}+\text{D3}$ para $\text{Ca}^{2+}+\text{K2}$, promoveram aumento do volume trabecular ósseo perdido, e os animais suplementados com cálcio, de forma isolada ou conjunta, demonstraram redução da massa óssea ao longo do período de estudo. Já os animais tratados apenas com vitamina K2 ou que sofreram a troca de tratamento tiveram a massa óssea mantida, de acordo com a microtomografia ou aumentada, de acordo com exames radiográficos. Do ponto de vista mecanístico, a vitamina K2 atua como cofator enzimático no processo de carboxilação de proteínas, como a osteocalcina e proteína Gla de matriz (MGP), inibidoras, respetivamente, da osteoporose e calcificação vascular. A Vitamina K2 é igualmente capaz de induzir a apoptose de osteoclastos e reduzir a diferenciação de suas células progenitoras, aumentar o número e atividade dos osteoblastos e modular os genes alvo respetivos.

Em ABRIL de 2021, os resultados da suplementação eram ainda insatisfatórios e por essa razão foram associadas as Vitaminas A 5000UI/dia, e E 400UI 1x/dia, à Vit D3 e à Vit K2, devido a estas fazerem parte dos recetores ósseos para o Ca^{2+} .

V.3. Evolução do paciente

A primeira implantação dentária é em 13 de Fevereiro de 2017, mas passados apenas 19 dias um dos implantes apresentava mobilidade grau III associada a Mucosite/Perimplantite (Nyman & Lang, 2000)

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na *PubMed* no sentido de recolher informação sobre o estado da arte. Palavras-chave usadas: “*dental implants AND microbiology*”, “*loss dental implants AND microbiology*”, “*microbiology AND micolekage*”, efeito eletromagnético pulsado, plasticidade das células T.

V.3.A. O microbioma oral associado às infeções periimplantares (Heitz-Mayfield et al., 2010).

Um dos achados da análise bibliográfica é a listagem dos microorganismos envolvidos na perimplantite e ou mucosite perimplantar, superfície do implante e microbioma oral, uma extensa lista: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, *Campylobacter* spp., *Capnocytophaga* spp., *Fusobacterium* spp., *Streptococcus* Beta-hemolítico e *Candida* spp. (Shibli et al., 2003).

Os implantes dentários têm sido largamente utilizados durante mais de 40 anos. São estruturas artificiais, feitas de titânio, que são instalados no lugar de dentes perdidos. Os implantes são ancorados no osso, através do conceito de osteointegração (Branemark, 1997). A forma como os tecidos se formam ao redor dos implantes, quando comparados a dentes, é diferente, entretanto ocorrem semelhanças, como a colonização microbiana na forma de biofilme dentário (Listgarten, 1997). A colonização bacteriana nos implantes dentários, ainda não é concordante, gerando ainda grande discussão entre os investigadores da área (Quirynen et al., 2005; Rimondini et al., 2001; Shibli et al. 2003).

Os implantes podem ser acometidos por dois tipos de doença, a mucosite perimplantar e a perimplantite, sendo semelhantes à gengivite e periodontite, respectivamente, nos dentes. A mucosite é caracterizada por inflamação restrita à mucosa perimplantar no implante em função, com ausência de perda óssea. A perimplantite é definida como uma lesão inflamatória profunda, caracterizada por sangramento, bolsa peri-implantar e progressiva perda de suporte ósseo ao redor dos implantes (Chaealampakakis & Belibasakis, 2015).

V.3.B. Disbiose como fator determinante da patologia oral e sistêmica: importância do microbioma

A perimplantite, assim como a periodontite, é uma infecção endógena, polimicrobiana e oportunista, ocorrendo não pela ação de um único microrganismo, mas pela ação conjunta da microbiota local (Chaealampakis & Belibasakis, 2015).

Devido à Plasticidade das células T auxiliares da inflamação, as células T-CD4 podem ser divididas em dois conjuntos (*Chimenos-Küstner et al., 2017*):

- 1) Células efectoras, fornecem proteção contra agentes agressores exógenos.
- 2) Reguladoras cuja função é evitar reações autoimunes e interromper a resposta das células efectoras, contra agentes exógenos, quando a própria resposta se torna perigosa para o hospedeiro (Cosmi et al., 2014; Leong et al., 2018).

Em 2020, Nayak et al. demonstraram que um campo eletromagnético pulsado (PEMF) contribui para o aumento da regeneração óssea, em várias áreas da clínica incluindo a estomatologia, PODE LEVAR À MELHORIA DA ESTABILIDADE DO IMPLANTE.

V.4. Análise microbiológica e radiográfica da perimplantite induzida por ligaduras com diferentes superfícies de implante dentário

O objetivo deste estudo foi avaliar a perda óssea de microbiota e peri-implante radiográfico associada à perimplantite induzida por ligadura (Shibli et al., 2003).

V.5. Importância da nutrição adequada na preservação da massa óssea

Além do Ca^{2+} e da Vit. D, que desempenham papel importante na melhoria da densidade mineral óssea, outras vitaminas também parecem desempenhar um papel na saúde óssea.

Estudos do efeito da Vitamina A mostram resultados inconsistentes. Níveis excessivos ou insuficientes de ingestão de retinol podem estar associados ao comprometimento da saúde óssea. As deficiências de Vitamina B, juntamente com

valores elevados da Homocisteína, estão associadas à perda óssea, diminuição da resistência óssea. AS DEFICIÊNCIAS DAS VITAMINAS C-E e K, estão associadas ao comprometimento da saúde óssea (Niesche & Haase, 2012).

O paciente deste caso aqui em relato apresentou as variações seguintes:

Salienta-se que o valor da HOMOCISTEÍNA, em

17 de Fevereiro 20 ----- 15,60 $\mu\text{mol/L}$

prescrito (HOMOCISTEÍNA MODULAR DA SOLGAR EM CÁP. 2 CÁP. POR DIA)

27 de Outubro de 20 ----- 13,40 $\mu\text{mol/L}$

Baixou-se a ingestão da Homocisteína modular de 2 cáp./dia para 1 cáp./dia

ABRIL DE 2021 ----- 20,00 $\mu\text{mol/L}$

Aumentou-se a ingestão da Homocisteína de 1 cáp./dia para 3 cáp./dia

Verificou-se neste percurso uma resposta irregular do metabolismo da Homocisteína.

ELEMENTOS A EXCLUIR:

- Tabaco: O indivíduo não é fumador há mais de 22 anos
- Álcool: Muito raramente ingere vinho, mas muito pouco
- Alimentação imprópria (segue um regime de dieta mediterrânica)
- Função da Glândula Tiroideia – Através de exames analíticos
- Função renal- através de exames analíticos
- Osteoporose

ELEMENTOS A INCLUIR:

- Vacinação para o COVID 19 – 1ª dose há de 1 mês (nunca esteve contagiado)
- Anticorpos das células parietais do estomago

Tabela 5. Análises bioquímicas consideradas

Trimetilglicina	Vitamina D3	Vitamina B12	Ácido Úrico
Vitamina B12 sublingual	Vitamina A	Vitamina B9	Creatinina
Vitamina B9 (Folato)	Vitamina E	Vitamina B6	TSH
Vitamina B6	Vitamina k2-mk7	FT4 livre	Ureia

Face aos elementos que dispomos sobre o estado geral do paciente, parece oportuno pedir alguns exames, que determinem alterações passíveis de justificar a não osteointegração dos implantes dentários.

EM 20 DE JUNHO DE 2021- Foram pedidos alguns exames analíticos mais precisos:

- Pesquisa da variante A1298C e C6775 da METILENOTETRAHIDROFOLATO REDUTASE
- IGE total
- PHADIOTOP
- PHADIOTOP alimentar

Exames Laboratoriais pedidos: 08 de Julho de 2021.

Resultados: 22 de Julho de 2021.

Tabela 6. Análises bioquímicas.

Item	Valor	Valor Ideal
Acido fólico	>20,0 µg/L	>15,0 µg/L
Vitamina B12	1677 ng/L	> 350 ng/L
*IgE total	8,8K µ/L	<120,0 µ/L
VitD3OH25	73 µg/L	Até 100,0 µg/L
Vit B6 fosfato de Piridoxal	>134,3 ng/mL	5,0 a 30,0 ng/mL

*Phadiotop, IgE específica: negativo (Ácaros, Cão, Gato, Polens)

*Multi-alergeneos Alimentos, IgE específica: negativo (Clara ovo, Leite, Bacalhau, Trigo, Amendoim, Grão de soja)

Os valores de vitamina D3 apresentam-se em yo-yo, o que suscitou como questão de investigação um POLIMORFISMO GENÉTICO PARA A VIT D3. Isto, porque é sabido que a vitamina D tem papel importante no metabolismo ósseo e é mediada pelo receptor de vitamina D (VDR), o qual apresenta polimorfismos no gene VDR que, por sua vez, podem alterar as funções biológicas da vitamina D.

Contudo, o parâmetro mais alterado foi a homocisteína e a Questão de investigação prioritária suscitada a Pesquisa da variante 677 da Metilenotetrahidrofolato redutase. O RESULTADO: FOI IDENTIFICADA A VARIANTE MTHR C677T, em homozigotia.

Esta alteração pode justificar o aumento da Homocisteína na abordagem terapêutica. Pesquisando na literatura, encontrou-se situação clínica reportada sobre relação entre o polimorfismo MTHR C677T e problemas de osteointegração (Husseini et al., 2022) que designaram como primeira descrição, a de um paciente hiper-homocisteinémico mostrando alterações nos tecidos orais causadores de perda dentária precoce e falha na osteointegração do implante. O paciente referido naquele estudo apresentou uma mutação no gene da metilenotetraidrofolato redutase (polimorfismo 677T) levando a hiper-homocisteinemia ligeira.

Adicionalmente, está descrita a perda mais acentuada de dentes nas mulheres na pós-menopausa com níveis mais altos de homocisteína (Taguchi et al., 2022).

V.6. Conceito da Homocisteína

A homocisteína é um composto químico, homólogo do aminoácido natural CISTEÍNA. A homocisteína pode derivar da Metionina removendo o grupo Metilo do carbono terminal (Rodwell, 2009). Os valores aumentados da Vitamina B12, B6 e Folato, justificam-se pela inclusão destes suplementos na dieta, em virtude de o paciente apresentar homozigotia para MTHFR, não sintetiza Metionina.

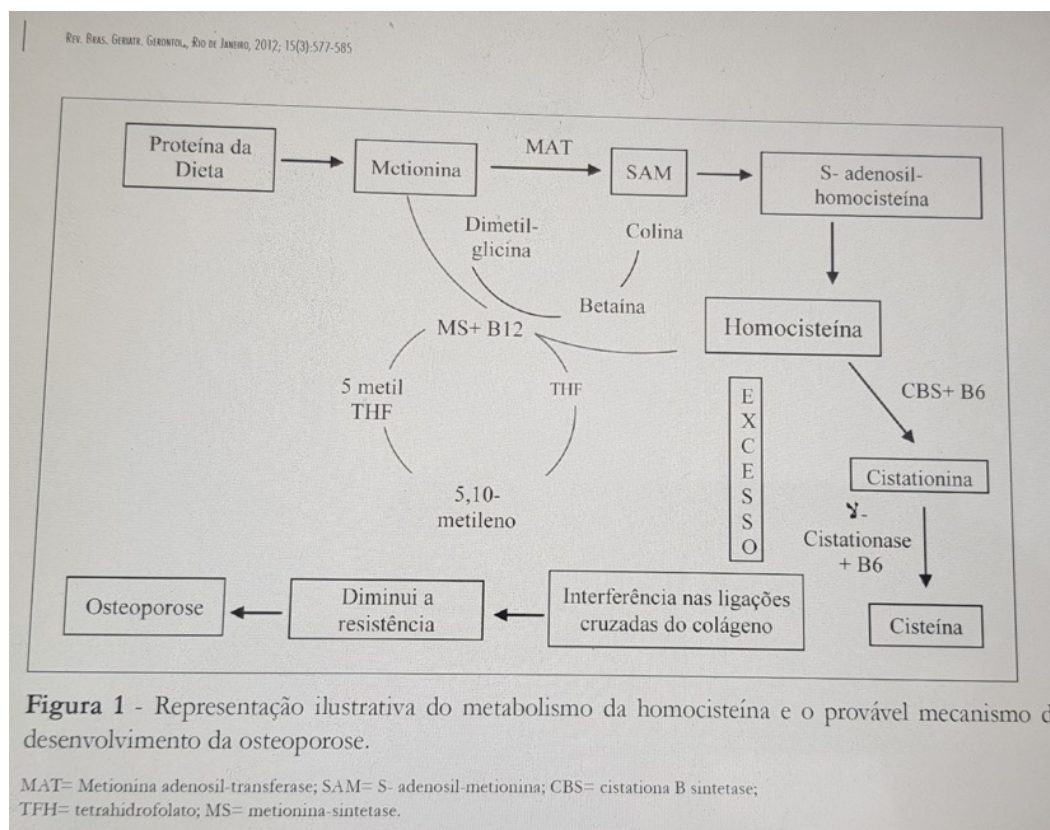


Figura 10. Proposta de mecanismo provável para desenvolvimento de osteoporose e sua relação com o metabolismo da homocisteína.

V.6.A. Vias metabólicas

O metabolismo da Homocisteína (He, Figura 10) produz-se através das vias de desmetilação, que ocorre preferencialmente no jejum, e de transsulfuração, que ocorre quando há sobrecarga de metionina (Cooper, 1983). A migração da He para o meio extracelular faz-se necessária para manter constante o meio intracelular. Valores plasmáticos e urinários de He refletem síntese celular, utilização e integridade de suas vias de metabolismo (Mayer et al., 1996; Svardal et al., 1986). No fígado, a metionina é catabolizada dando origem a S-adenosilmetionina (SAM), S-adenosilhomocisteína e He (Shibli et al., 2003). A regulação do metabolismo da He faz-se através de SAM, folatos e estado de oxidorredução (redox) (Finkelstein et al., 1998; Fonseca et al., 1999).

1. SAM – em pacientes recebendo dieta rica em proteínas animais contendo metionina, 70% da He é catabolizada pela enzima C β S via transsulfuração; enquanto naqueles com dieta aprotéica ou em jejum a via da remetilação é favorecida e apenas

10% é catabolizada pela C β S. Isso explica porque o excesso de metionina não leva a grande aumento da He em pacientes com defeito da via da remetilação [deficiência parcial da metileno-tetraidrofolato redutase (MTHFR), deficiência de folato e/ou cobalamina] (Durand et al., 2001). A diminuição da SAM resultante da via de remetilação alterada é compensada pelo aumento da síntese desta pelo suprimento de metionina. A sobrecarga de metionina pode reduzir a He pelo favorecimento de seu catabolismo através da C β S (Miller et al., 1994). Entretanto, com o estoque de folato e/ou cobalamina normal ou alteração da via da transulfuração (deficiência de piridoxina ou parcial de C β S), a sobrecarga de metionina causa Hiperhomocisteína (HHe) (Silberberg et al. 1997). Existe a hipótese ainda não comprovada de que a saturação da via de transulfuração ocorra pela ingestão prolongada de metionina acompanhada de inibição da desmetilação e elevação da He plasmática (Refsum, 1989).

2. Folatos – com o suplemento de folato, há aumento da 5-MTHFR e consequente aumento da SAM pela inibição da via alternativa de transmetilação (enzima glicina metiltransferase). O aumento da SAM leva a inibição da via de desmetilação através da 5-MTHFR e ativação da via de transulfuração pelo aumento da atividade da C β S, acarretando diminuição dos níveis de He (Jacques et al., 1996).

V.6.B. O que é a Homocistinúria clássica?

Trata-se de uma doença rara em que há acumulação excessiva do aminoácido homocisteína, no organismo. Esta doença deriva da alteração de uma enzima do metabolismo desse aminoácido: Cistationina- β -Síntase. É uma doença hereditária (mutação do gene C β S) em que é necessária a conjugação de dois genes doentes: um transmitido pela mãe e outro pelo pai. A presença de um só gene alterado não causa doença.

V.6.C. Como se transmite?

A homocisteína tem origem no metabolismo de um outro aminoácido, a metionina, que, por seu lado, provém da degradação das proteínas da dieta. A alteração no metabolismo da homocisteína condiciona: excesso de homocisteína e metionina, déficit de cisteína e seus derivados (glutathiona e taurina). Durante a gravidez e até ao

nascimento não são evidentes manifestações clínicas. Com o início da ingestão das proteínas do leite, a homocisteína começa a acumular-se e pode, de forma lenta, provocar lesões em vários órgãos: olho, cérebro, osso e vasos sanguíneos. O diagnóstico é feito com base nas manifestações clínicas e no doseamento dos aminoácidos no sangue e na urina. Atualmente o teste do pezinho ajuda a identificar a doença antes do aparecimento dos sintomas.

V.6.D. De onde provém a homocisteína?

A homocisteína é um aminoácido de fórmula $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, que é produzido no metabolismo por desmetilação, isto é, saída do grupo metilo (um átomo de carbono ligado a três átomos de hidrogénio) do carbono terminal de um outro aminoácido, a metionina, a qual por sua vez se forma a partir da degradação de proteínas da dieta. Uma dieta pobre em ácido fólico, vitamina B6 e B12 está associada a níveis elevados de homocisteína (Figura 11). De facto, a homocisteína é um homólogo do aminoácido natural cisteína, diferindo na sua cadeia lateral que contém um grupo metileno adicional ($-\text{CH}_2-$) ligado ao grupo tiol ($-\text{SH}$).

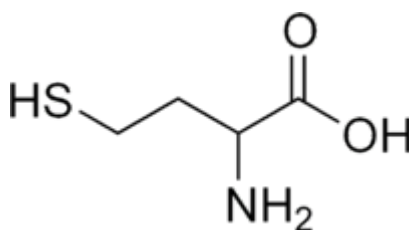


Figura 11. Homocisteína, $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$

A determinação do nível de homocisteína é útil para avaliar pacientes com risco para doenças cardiovasculares (DCV), pois o seu excesso pode danificar o revestimento endotelial das artérias e promover a formação de trombos.

V.6.E. Como se manifesta?

Olho: Luxação do cristalino e miopia.

Cérebro: Atraso mental, dificuldade de aprendizagem, sintomas psiquiátricos.

Vasos sanguíneos: Trombose e aterosclerose prematuras.

Osso: Osteoporose e deformidades.

O diagnóstico é feito com base nas manifestações clínicas e no doseamento dos aminoácidos no sangue e na urina. O estudo da enzima deficiente e a análise das mutações do gene CBS confirmam o diagnóstico e podem auxiliar ao aconselhamento genético.

V.6.F. Homocistinúria - Como se diagnostica?

O tratamento tem como objetivo assegurar níveis adequados de homocisteína, metionina e cisteína. Dieta restrita em metionina, já que é este aminoácido que vai dar origem à homocisteína do organismo. Para eliminar a metionina da dieta, é necessário restringir o consumo de proteínas naturais, através, por exemplo, de uma fórmula de aminoácidos (sem metionina) para garantir uma formação apropriada de proteínas que são indispensáveis ao crescimento. A Vitamina B6 (piridoxina) é essencial, porque é uma vitamina essencial ao funcionamento da enzima lesada. Em alguns doentes, esta terapêutica é suficiente.

V.6.G. Como se trata?

Vitamina B12 e ácido fólico para estimular a transformação de homocisteína em metionina, cuja acumulação é menos nociva. Betaína para estimular a transformação da homocisteína em metionina. Nos períodos de doença, é necessário ingerir muitos líquidos e evitar a imobilização prolongada.

V.6.H. Situações especiais

- MTHFR C677T

O Polimorfismo mais comum é o MTHFR C-677-T, em que ocorre a troca do aminoácido ALANINA na posição 222 por VALINA, devido à substituição de uma CITOSINA por uma TIMIDINA no nucleótido 677. Esta mudança aparentemente insignificante, produz grandes reduções da atividade da enzima.

Acredita-se que em indivíduos HOMOZIGOTOS C677T, têm apenas 30% da atividade da enzima MTHFR. Já em indivíduos HETEROZIGOTOS PARA O POLIMORFISMO (CT) têm cerca de 60% da atividade da enzima MTHFR, quando comparados com indivíduos sem (CC).

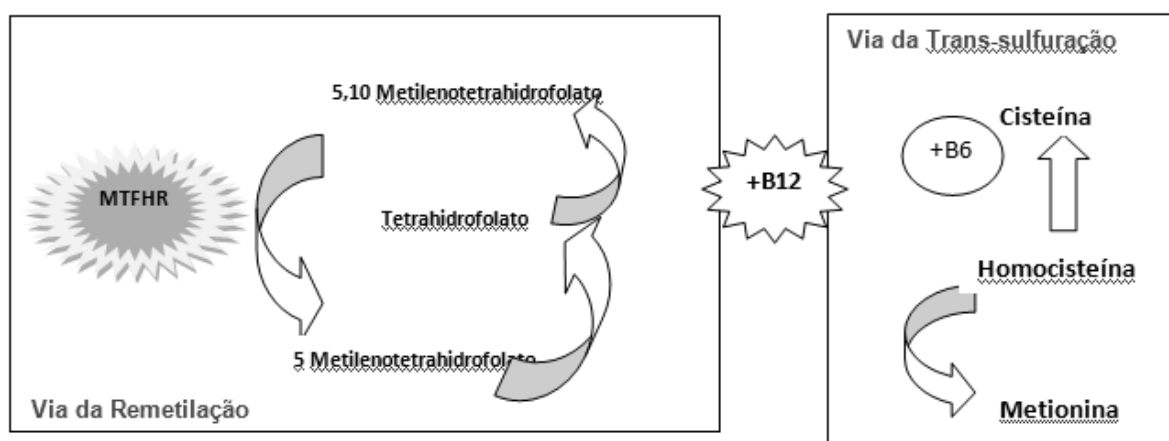


Figura 12. Metabolismo da Homocisteína

Num processo de várias etapas, a MTHFR ajuda a converter uma molécula chamada 5,10-metilenotetrahidrofolato em uma molécula de 5-metiltetrahidrofolato, a principal forma de folato circulante no sangue (Figura 12). No processo, o aminoácido metionina transforma-se na homocisteína, adicionando um grupo metilo à molécula. A Metilação, processo de adicionar o grupo metilo a várias moléculas, é fundamental para muitas reações. O organismo usa metionina para produzir metilação com formação de proteínas e outros compostos importantes. Portanto, esta reação está envolvida em muitos processos corporais, incluindo o reparo do ADN.

Se uma pessoa tem deficiência de folato, esta reação não ocorre com a frequência que deveria. Como resultado, a homocisteína não é reciclada eficientemente e acumula-se no sangue. É esse acúmulo de homocisteína que poderia causar problemas como trombose, hipertensão, cancro e outras patologias. Variações herdadas no gene MTHFR também podem tornar a enzima menos eficiente, o que pode elevar a homocisteína (Laboratório Pró-Exame, 2018).

Tabela 7. Tipologia da atividade da enzima MTHFR.

Tipo	Atividade da enzima
Tipo selvagem	100%
Heterozigoto	reduzida 30 a 40%
Homozigoto	reduzida 60 a 70%

Alguns estudos baseados em evidências não suportam esta relação, enquanto outros apresentam o risco de desenvolvimento de tumores, sendo mais pronunciado para o genótipo homozigoto (Kumar et al., 2015; Liew & Gupta, 2015; Lucock et al., 2015; Meng et al. 2022; Rezende, 2015).

V.7. Síntese da Cisteína

V.7.A. Principais vias metabólicas

- 1) Via oxidativa direta (sulfinato de cisteína) ---» PIRUVATO. Requer Fe^{2+} e NAD(P)H
- 2) Por transaminação (3-mercaptopiruvato) ---» piruvato ou MERCAPTOLACTATO

V.7.B. Erros do metabolismo de aminoácidos que contêm enxofre

- HOMOCISTEÍNA I tem defeito na Cistationa-beta-sintetase
- HOMOCISTEÍNA II tem defeito na 5,10 -metilenotetrahidrofolato redutase
- HOMOCISTEÍNA III tem baixo nível de 5-MTH-homocisteína transmetilase, propociona incapacidade de sintetizar METILCOBOLAMINA
- HOMOCISTEÍNA IV tem baixo nível de 5-MTH-homocisteínatransmetilase, devido a absorção intestinal defeituosa de COBALAMINA

Defeitos metabólicos conhecidos aumentam a HOMOCISTEÍNA, os achados clínicos incluem: trombose; OSTEOPOROSE; deslocamento da lente do olho e Retardo Mental (Rodwell, 2009). Associação entre o polimorfismo MTHFR C677T, deficiência de folato no sangue e Vitamina B12, e homocisteína sérica total elevada em indivíduos saudáveis.

V.8. Resumo

A ingestão suficiente de cálcio e vitamina D tem efeito benéfico não só na prevenção da osteoporose, mas também na retenção dentária (Krall et al., 2001). Em conformidade com a Norma nº 004/2019- Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D, a determinação do nível sérico de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) não deve ser efetuada como rastreio oportunístico (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I). Contudo, o caso do doente aqui relatado suscitou a sua avaliação desde o diagnóstico inicial em conformidade com o preconizado na mesma Norma: Deve ser considerada no adulto, a determinação do nível sérico de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) devidamente fundamentada por suspeita de osteoporose, ou perante exames sugestivos de deficiência. No presente caso, o paciente apresentava-se com insuficiência de vitamina D, mas não respondeu à suplementação nem às recomendações nutricionais de maior ingestão de ovos e peixes gordos (ex.: sardinha e salmão); e exposição solar moderada, tendo em consideração as medidas de prevenção das neoplasias da pele.

Mas não só Vitamina D3 era objeto de estudo. A presente dissertação tem definida como hipótese de investigação que, mantendo os níveis ideais dos elementos químicos [Ca^{2+} /Vit D3, Vit. K2, e magnésio (Mg^{2+})], consegue-se manter a saúde esquelética, diminuindo o risco de osteomalacia. Ora o quadro clínico inicial caracterizava-se por uma magnesemia normal acompanhada de resultados insatisfatórios de vit D3 e K2, e por essa razão foram associadas as Vitaminas A 5000UI/dia, e E 400UI 1x/dia, à Vit D3 e à Vit K2 em suplementação, devido a estas fazerem parte dos receptores ósseos para o Ca^{2+} .

Em resumo, no presente estudo são acrescidas evidências ao encontro dos resultados de Joseph et al (2011) que relataram uma associação significativa de níveis plasmáticos elevados de homocisteína com um risco aumentado de periodontite crónica em indivíduos com idade média de 36 anos. Botelho et al. (2021) também observaram uma associação significativa entre os níveis séricos de homocisteína e a doença periodontal numa grande amostra representativa do *National Health and Nutrition Examination Survey*. Nesse estudo, foi significativamente associado um nível sérico mais alto de homocisteína com um risco aumentado de destruição do tecido periodontal em indivíduos com idade média de 42 anos.

Contudo, no presente estudo, os valores de Homocisteína nunca foram muito altos, apenas ligeiramente aumentados. Embora as manifestações orais no paciente possam estar relacionadas com polimorfismo genético de HHcy herdado devido a uma mutação do C para T no nucleotídeo 677 verificada por teste de reação em cadeia da polimerase (PCR), não podem ser excluídas outras etiologias. O paciente apresentou uma mutação no gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR, polimorfismo 677T) levando a hiper-homocisteinemia ligeira, sempre mais perto do limite inferior (16-30 mmol/L). A análise radiológica também mostrou translucidez, i.e., lesões inflamatórias, espalhadas nas maxilas.

De facto, já Zappacosta et al. (2013) tinham comparado a eficácia de uma dieta rica em folato natural em indivíduos com hiper-homocisteinemia “moderada”, levando em consideração também o polimorfismo C677T do 5,10-gene da metilenotetrahidrofolato-redutase (MTHFR). Sugere-se consequentemente neste quadro a Vitamina B12 e ácido fólico por poderem estimular a transformação de homocisteína em metionina, cuja acumulação é menos nociva.

Por efeito desta patologia, a osteointegração dos sucessivos implantes não foi possível; portanto, colocou-se uma prótese removível para reabilitar uma dentição funcional.

No futuro, o diagnóstico precoce e a suplementação de longo prazo para diminuir a hidrólise da rede elástica proteolítica pode ser uma solução para evitar danos nos tecidos orais. Além disso, deve ser sempre dada atenção especial ao equilíbrio nutricional e deficiência de vitamina B12, também relatada como consequência da alteração genética MTHFR (C677T). Desta forma, uma dieta rica em folato (Zappacosta et al., 2022) poderá ser futuramente estudada para casos comparáveis.

VI. CONCLUSÃO

Relata-se um caso de um paciente geriátrico com perimplantite que revelou rejeição permanente a implantes e ao qual foi feita uma abordagem não farmacológica de suplementação complementarmente a uma profilaxia anti-infeciosa. Perante a ausência de resposta e um quadro clínico de hiperhomocisteína ligeira, pesquisou-se e encontrou-se um polimorfismo MTHFR C677T concordante com a ausência de deficiência de folato para justificar os níveis séricos elevados de tHcy.

Prosseguiu-se a suplementação de ácido fólico e vitamina B12 pode ajudar a prevenir doenças associadas ao acúmulo de tHcy.

Por tratar-se de um indivíduo com o genótipo em HOMOZIGOTIA para MTHR C677T, tem actividade enzimática reduzida em 60 a 70%, achamos que devemos manter os níveis dos AA (Cistationa–Beta-Sintetase e Cisteína) no 4º quartil percentual, de modo a reduzir hipóteses de desenvolver doenças.

Esperamos, contudo, que novos tratamentos, assentes em estudos clínicos, possam contribuir para a erradicação desta alteração patológica.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Botelho, J., Machado, V., Leira, Y., Proença, L., & Mendes, J. J. (2021) Periodontal infamed surface area mediates the link between homocysteine and blood pressure. *Biomolecules*, 11, 875.
- Branemark, P. I. (1983). Osteointegration and its experimental background. *Journal of prosthetic Dentistry*, 50, 399-410.
- Charalampakis, G., & Belibasakis, G. N. (2015). Microbiome of peri-implant infections: lessons from conventional, molecular and metagenomic analyses. *Virulence*, 6, 183-187.
- Chimenos-Küstner, E., Giovannoni, M. L., & Schemel-Suárez, M. (2017). Dysbiosis as a determinant factor of systemic and oral pathology: importance of microbiome. *Medicina Clínica (English Edition)*, 149, 305-309.
- Cooper, A. J. (1983). Biochemistry of sulfur-containing amino acids. *Annual Review of Biochemistry*, 52, 187-222.
- Cosmi, L., Maggi, L., Santarlasci, V., Liotta, F., & Annunziato, F. (2014). T helper cells plasticity in inflammation. *Cytometry Part A*, 85, 36-42.
- Durand, P., Prost, M., Loreau, N., Lussier-Cacan, S., & Blache, D. (2001). Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Laboratory Investigation*, 81, 645-672.
- Finkelstein, J. D. (1998). The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *European Journal of Pediatrics*, 157, S40-S44.
- Fonseca, V., Guba, S. C., & Fink, L. M. (1999). Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocrine Reviews*, 20, 738-759.
- Gaffney-Stomberg, E. (2019). The impact of trace minerals on bone metabolism. *Biological Trace Element Research*, 188, 26-34.
- Heitz-Mayfield, L., & Lang, N. P. (2010). Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 53, 167-181.
- Hoshi, K., Nomura, K., Sano, Y., & Koshihara, Y. (1999). Nuclear vitamin K2 binding protein in human osteoblasts: homologue to glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Biochemical Pharmacology*, 58, 1631-1638.

- Husseini, B., Nehme, E., Senni, K., Ghorra, C.S, Younes, K., Roffino, S., Ghorra, P., Changotade, S., & Younes, R. (2022) Oral manifestations associated with inherited hyperhomocysteinemia: A first case description. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 133, e105-e112.
- Jacques, P. F., Bostom, A. G., Williams, R. R., Ellison, R. C., Eckfeldt, J. H., Rosenberg, I. H., ... & Rozen, R. (1996). Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*, 93, 7-9.
- Joseph, R., Nath, S.G., Joseraj, M.G. (2011) Elevated plasma homocysteine levels in chronic periodontitis: a hospital-based case control study. *J Periodontol*, 82, 439–444.
- Krall, E.A., Wehler, C., Garcia, R.I., Harris, S. S., & Dawson-Hughes, B. (2001) Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med*, 111, 452–456.
- Kumar, P., Yadav, U., & Rai, V. (2015). Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and breast cancer risk: Evidence for genetic susceptibility. *Meta Gene*, 6, 72-84.
- Laboratório Pró-Exame (2018, November) *Um olhar sobre a mutação do gene da MTHFR*. http://www.proexame.com.br/painel/informativos/imagens/NzU=/Lab%20com%20MTHFR%20versão%202_nov_2018.pdf
- Leong, A., De Kok, I., Mendonça, D., & Cooper, L. F. (2018). Molecular assessment of human peri-implant mucosal healing at laser-modified and machined titanium abutments. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 33, 895-904.
- Liew, S. C., & Gupta, E. D. (2015). Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *European Journal of Medical Genetics*, 58, 1-10.
- Listgarten, M. A. (1997). Clinical trials of endosseous implants: issues in analysis and interpretation. *Annals of Periodontology*, 2, 299-313.
- Marco, F., Milena, F., Gianluca, G., & Vittoria, O. (2005). Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron*, 36, 630-644.
- Lucock, M., Yates, Z., Martin, C., Choi, J. H., Beckett, E., Boyd, L., ... & Veysey, M. (2015). Methylation diet and methyl group genetics in risk for adenomatous polyp occurrence. *BBA Clinical*, 3, 107-112.

- Mayer, E. L., Jacobsen, D. W., & Robinson, K. (1996). Homocysteine and coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 27, 517-527.
- Miller, J. W., Nadeau, M. R., Smith, D., & Selhub, J. (1994). Vitamin B-6 deficiency vs folate deficiency: comparison of responses to methionine loading in rats. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 59, 1033-1039.
- Meng, X., Zheng, J. L., Sun, M. L., Lai, H. Y., Wang, B. J., Yao, J., & Wang, H. (2022). Association between MTHFR (677C> T and 1298A> C) polymorphisms and psychiatric disorder: A meta-analysis. *PloS One*, 17, e0271170.
- Nayak, B.P., Dolkart, O., Satwalekar, P., Kumar, Y.P., Chandrasekar, A., Fromovich, O., Yakobson, E., Barak, S., Dayube U., & Shibli, J.A. (2020) Effect of the Pulsed Electromagnetic Field (PEMF) on Dental Implants Stability: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Materials*, 13, 1667.
- Ni, J., Zhang, L., Zhou, T., Xu, W. J., Xue, J. L., Cao, N., & Wang, X. (2017). Association between the MTHFR C677T polymorphism, blood folate and vitamin B12 deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China. *Journal of the Chinese Medical Association*, 80, 147-153.
- Niesche, R., & Haase, M. (2012). Emotions and ethics: A Foucauldian framework for becoming an ethical educator. *Educational Philosophy and Theory*, 44, 276-288.
- Nyman, S.R., Lang, N.P. (1994) Tooth mobility and the biological rationale for splinting teeth. *Periodontol 2000*, 4, 15-22.
- Quirynen, M., Vogels, R., Alsaadi, G., Naert, I., Jacobs, R., & Steenberghe, D. V. (2005). Predisposing conditions for retrograde peri-implantitis, and treatment suggestions. *Clinical Oral Implants Research*, 16, 599-608.
- Refsum, P. M. U. H. (1989). Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 114, 473-501.
- Rezende, L. M. (2015). Polimorfismos nos genes ESR1, ESR2, MTHFR como fatores de risco do câncer de mama esporádico. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas, Brasil.

- Rimondini, L., Marin, C., Brunella, F., & Fini, M. (2001). Internal contamination of a 2-component implant system after occlusal loading and provisionally luted reconstruction with or without a washer device. *Journal of Periodontology*, 72, 1652-1657.
- Schwarz, F., Derks, J., Monje, A., & Wang, H. L. (2018). Peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S246-S266.
- Rodwell, V. W. (2009) Catabolism of the carbon skeletons of amino acids. In: R. K. Murray, D. A. Bender, K. M. Botham, P. J. Kennelly, V. W. Rodwell, P. A. Weil (Eds.) *Harper's Illustrated Biochemistry* (28ª Edição). McGraw Hill, New York, USA
- Shibli, J. A., Martins, M. C., Lotufo, R. F. M., & Marcantonio Jr, E. (2003). Microbiologic and radiographic analysis of ligature-induced peri-implantitis with different dental implant surfaces. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 18, 383-390.
- Silberberg, J., Crooks, R., Fryer, J., Wlodarczyk, J., Nair, B., Guo, X. W., ... & Dudman, N. (1997). Gender differences and other determinants of the rise in plasma homocysteine after L-methionine loading. *Atherosclerosis*, 133, 105-110.
- Svardal, A. M., Djurhuus, R., Refsum, H., & Ueland, P. M. (1986). Disposition of homocysteine in rat hepatocytes and in nontransformed and malignant mouse embryo fibroblasts following exposure to inhibitors of S-adenosylhomocysteine catabolism. *Cancer Research*, 46, 5095-5100.
- Villa, Julia Khéde Dourado (2019). Efeito da suplementação com vitamina K2 (menaquinona-7), vitamina D3 e cálcio na saúde óssea e vascular de ratas ovariectomizadas. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Viçosa, Brasil.
- Taguchi, A., Saito, M., & Shiraki, M. (2022) Association of pentosidine and homocysteine levels with number of teeth present in Japanese postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*, 40, 773-781.
- Zappacosta, B., Mastroiacovo, P., Persichilli, S., Pounis, G., Ruggeri, S., Minucci, A., & Iacoviello, L. (2013). Homocysteine lowering by folate-rich diet or pharmacological supplementations in subjects with moderate hyperhomocysteinemia. *Nutrients*, 5, 1531-1543.