

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”  
UNIGRANRIO

Olívia Machado Leiroz da Silva

AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DA MICROBIOTA PERI-IMPLANTAR EM  
PACIENTES COM ALTERAÇÕES METABÓLICAS

Duque de Caxias

2020

Olívia Machado Leiroz da Silva

AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DA MICROBIOTA PERI-IMPLANTAR EM  
PACIENTES COM ALTERAÇÕES METABÓLICAS

Dissertação apresentada à Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, como parte dos requisitos parciais para obtenção do grau de mestre em Odontologia.

Área de Concentração: Implantodontia

Orientadores:

Prof. Dr. Carina Maciel S. Boghossian

Prof. Dr. Plínio Mendes Senna

Duque de Caxias

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE/ BIBLIOTECA – UNIGRANRIO

ESPAÇO RESERVADO PARA FICHA CATALOGRÁFICA

Olívia Machado Leiroz da Silva

AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DA MICROBIOTA PERI-IMPLANTAR EM  
PACIENTES COM ALTERAÇÕES METABÓLICAS

Aprovado em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Plinio Mendes Senna

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Claudia Maria Pereira

---

Prof. Dr. Ney Diegues Pacheco

*“Ensinar não é transferir conhecimento, mas criar as possibilidades para a sua produção ou a sua construção.*

*Quem ensina aprende ao ensinar, e quem aprende ensina ao aprender.”*

*Paulo Freire*

## **Agradecimentos**

Agradeço a Deus e à minha família.

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar longitudinalmente a composição da microbiota peri-implantar em pacientes que apresentam Síndrome Metabólica (SM) comparados a controles saudáveis. **Métodos:** Foram incluídos 17 pacientes edêntulos, 7 no grupo SM e 10 controles. Os participantes receberam 4 implantes dentários na mandíbula anterior. Amostras de biofilme peri-implantar foram obtidas nos tempos: T1 (na instalação da prótese), T2 (30 dias após T1) e T3 (60 dias após T1). As amostras de biofilme foram analisadas pelo método *checkerboard DNA-DNA hybridization* para 51 espécies bacterianas orais e para 35 espécies não-periodontais. Diferenças significativas entre os grupos e os tempos foram analisadas pelos testes Mann-Whitney e Wilcoxon. Associações foram investigadas através do Coeficiente de Correlação de Spearman. **Resultados:** As espécies *Treponema socranskii* (T1), *Corynebacterium matruchotii* (T2) e *Staphylococcus* spp. (T1) foram detectadas em maior frequência no grupo Controle ( $p < 0,05$ ). Os níveis de *T. socranskii* (em T1 e T2), *Veillonella parvula* (T1), *Peptostreptococcus anaerobius* (T1) e *Neisseria* spp. (T1) foram significativamente mais elevados no grupo Controle do que no grupo SM ( $p < 0,05$ ). Diferenças significativas entre T1 e T2 foram identificadas para *Fusobacterium periodonticum*, *Helicobacter pylori*, *Enterica* spp. e *Candida albicans* do grupo Controle, e para *P. anaerobius* para grupo SM. Associações negativas significativas ( $p < 0,05$ ) foram encontradas entre glicemia e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ( $\rho = -0,669$ ), *F. periodonticum* ( $\rho = -0,543$ ) e *Fusobacterium nucleatum* ( $\rho = -0,709$ ); e entre HDL-c e *Porphyromonas gingivalis* ( $\rho = -0,572$ ), *T. socranskii* ( $\rho = -0,613$ ) e *Tannerella forsythia* ( $\rho = -0,571$ ). **Conclusão:** Os achados do estudo demonstraram não existir diferenças significativas para a maioria das espécies avaliadas, tanto para a frequência de detecção quanto para os níveis bacterianos. Entretanto, alguns patógenos periodontais apresentaram associação a componentes usados no diagnóstico da síndrome metabólica.

**Palavras-chave:** implantes dentários; microbiota peri-implantar; síndrome metabólica.

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to evaluate longitudinally peri-implant microbial composition in patients with metabolic syndrome (MS) compared to health controls.

**Methods:** Seventeen edentulous patients were included, 7 in MS group and 10 in Control group. Participants received four implants between the mental foramina. Peri-implant biofilm samples were obtained at baseline (T1; on prosthesis installation), T2 (30 days after T1), and T3 (60 days after T1). Microbiological samples were analyzed through *checkerboard DNA-DNA hybridization* technique for 51 oral species, and 35 non-periodontal species. Significant differences were verified between groups and observation periods by Mann-Whitney e Wilcoxon tests. Associations were investigated through Spearman's Correlation Coefficient. **Results:** The species *Treponema socranskii* (T1), *Corynebacterium matruchotii* (T2), and *Staphylococcus* spp. (T1) were detected in higher frequency in Control group compared to SM group ( $p<0.05$ ). Levels of *T. socranskii* (in T1 and T2), *Veillonella parvula* (T1), *Peptostreptococcus anaerobius* (T1) and *Neisseria* spp. (T1) were significantly higher in Control ( $p<0.05$ ). Significant differences between T1 and T2 were identified for *Fusobacterium periodonticum*, *Helicobacter pylori*, *Enterica* spp. and *Candida albicans* in Control group, and for *P. anaerobius* in MS group. Negative significant associations ( $p<0.05$ ) were found between glycemia and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ( $\rho=-0.669$ ), *F. periodonticum* ( $\rho=-0.543$ ) e *Fusobacterium nucleatum* ( $\rho=-0.709$ ); and between HDL-c and *Porphyromonas gingivalis* ( $\rho=-0.572$ ), *T. socranskii* ( $\rho=-0.613$ ) e *Tannerella forsythia* ( $\rho=-0.571$ ). **Conclusion:** Current findings show that only a small number of studied species differed significantly between groups, considering frequency or levels of detection. However, some periodontal pathogens were associated to parameters used in the metabolic syndrome diagnosis.

**Key words:** dental implants; peri-implant microbiota; metabolic syndrome.



**LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

Aa	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
° C	Graus Celsius/ Celsius degree
AAP	<i>American Academy of Periodontology/ Academia Americana de Periodontia</i>
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
HIV	<i>vírus da imunodeficiência humana</i>
IgG	Imunoglobulina G
µL	Microlitro/ <i>microliter</i>
M	Molar
mM	Mimolar/ <i>millimolar</i>
mg	Miligrama/ <i>milligram</i>
mL	Mililitro/ <i>milliliter</i>
mm	Milimetro/ <i>millimeter</i>
NCI	Nível clínico de inserção
N	Newton
ng	Nanograma/ <i>nanogram</i>
%	Porcentagem
pH	Potencial hidrogeniônico
RNA	<i>Ribonucleic acid/ Ácido ribonucleico</i>
SDS	<i>Sodium Dodecyl Sulphate/ Lauryl Sulfato de Sódio</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SM	Síndrome metabólica
SSC	<i>Saline Sodium Citrate/ citrato de salina sódica</i>
TE	Tampão tris-EDTA

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Quadro 1.** Critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica. Pág. 26
- Figura 1.** Frequência de detecção das espécies orais nos grupos estudados nos tempos experimentais. Pág. 39
- Figura 2.** Frequência de detecção das espécies não-periodontais nos grupos estudados nos tempos experimentais. Pág. 40
- Figura 3.** Níveis bacterianos das espécies orais nos grupos estudados nos tempos experimentais. Pág. 41
- Figura 4.** Níveis bacterianos das espécies não-periodontais nos grupos estudados nos tempos experimentais. Pág. 42

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Cepas de espécies orais usadas nas sondas genômicas de DNA. Pág. 34
- Tabela 2.** Relação das cepas não-periodontias empregadas na confecção das sondas de DNA. Pág. 35
- Tabela 3.** Dados demográficos, antropométricos e da mensuração da pressão arterial dos grupos estudados. Pág. 36
- Tabela 4.** Dados clínicos peri-implantares em dois tempos de avaliação. Pág. 37
- Tabela 5.** Análise de correlação entre as espécies estudadas e os componentes do diagnóstico da síndrome metabólica. Pág. 44

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	15
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	18
2.1. Implantodontia .....	16
2.2. Tecidos Peri-Implantares .....	17
2.3. Saúde e Doença Peri-Implantar .....	19
2.4. Bactérias no Espaço Peri-Implantar .....	22
2.5. Síndrome Metabólica .....	24
3. OBJETIVOS .....	27
3.1. Objetivo Geral .....	27
3.2. Objetivos Específicos .....	27
4. METODOLOGIA .....	24
4.1. Casuística .....	28
4.2. Instalação dos implantes .....	29
4.3. Avaliação clínica das condições peri-implantares .....	29
4.4. Determinação da microbiota subgengival através do <i>checkerboard DNA-DNA hybridization</i> .....	30
4.4.1. Coleta de biofilme do espaço peri-implantar .....	30
4.4.2. Preparo das Membranas .....	30
4.4.3. Hibridização das Membranas com as Sondas de DNA .....	31
4.4.4. Detecção das Espécies .....	31
4.5. Análise dos dados .....	32
5. RESULTADOS .....	35
6. DISCUSSÃO .....	44
7. CONCLUSÃO .....	49
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	50

## 1. INTRODUÇÃO

A implantodontia representou uma grande ascensão nas técnicas de reabilitação oral com o intuito de repor elementos dentários ausentes. Foram estudadas inúmeras formas para melhorar o desempenho clínico dos implantes dentários de acordo com o processo de osseointegração como: formato das roscas, conexões protéticas, tratamento de superfície, procedimentos cirúrgicos entre outros. (Colombo, Mangano et al. 2017)

Juntamente com todo o crescimento da implantodontia surgiram os conceitos das doenças peri-implantares, definida por Albrektsson & Isidor (1994) como uma reação inflamatória que afeta os tecidos moles e duros, causando sangramento e supuração na mucosa peri-implantar, associada ou não à perda óssea, o que compreende uma das principais causas de insucesso do tratamento com implantes.

Na atualidade, existem fortes indicadores científicos apresentando a ligação entre patologias crônicas como um todo e infecções na cavidade oral, na implantodontia entendemos essas infecções como: mucosite e peri-implantite, estando relacionadas a modificações na composição da microbiota subgingival. Assim que exposta a superfície do implante na cavidade oral, existe a produção de uma interfase entre implante e microrganismos primários, que favorecem condições prévias para a adesão de patógenos peri-implantares. (Ata-Ali, Candel-Martí et al. 2011)

Se houver colonização dos implantes e tecidos adjacentes por patógenos, a placa ao redor dos tecidos pode causar a mucosite, que compreende um tipo de inflamação mais branda e reversível, com sangramento em sondagens suaves, inchaço e/ou vermelhidão. E a peri-implantite, sendo a evolução da inflamação, comprometendo a integridade do osso, caracterizada pelo aumento na profundidade da bolsa, sangramento com maior relevância e/ou supuração na sondagem. (Khammissa, Feller et al. 2012)

Devido aos desafios clínicos na prática diária, cada vez se torna mais importante identificar a origem das complicações precoces ou tardias nos tecidos peri-implantares. Para que se possam descobrir umas das possíveis causas desse estado inflamatório ao redor dos implantes, há interesse em apontar fatores de risco relacionados a estilo de vida e doenças sistêmicas. (Meza Mauricio, Miranda et al. 2019)

Condições sistêmicas, como distúrbios metabólicos, podem estar associadas à periodontite, além disso, o desequilíbrio dos sistemas endócrino e imunológico tem sido correlacionado a patologias como: nefro e neuropatias, doenças cardiovasculares, entre outras. (Srivastava, Srivastava et al. 2019) De acordo com um estudo de coorte, baseado em amostra, foi relatado que a resistência à insulina é uma das causas para a SM, associada à outras patologias como: hipertensão, obesidade, hipercolesterolemia e doença cardiovascular. (Park, Lim et al. 2007)

A obesidade tem correlação direta com a liberação de macrófagos pró-inflamatórios que são armazenados no tecido adiposo e promovem um papel fundamental na inflamação crônica de baixo grau, podendo originar alteração no sistema metabólico. (Santareno, Cerqueira et al. 2008) & (Boutens, Hooiveld et al. 2018)

Também foi evidenciada que a resistência à insulina causa uma progressão da doença periodontal entre os indivíduos adultos. (Song, Han et al. 2016)

Como consequência desses fatores o objetivo deste estudo foi averiguar a correlação da saúde peri-implantar em pacientes com síndrome metabólica (SM), que consiste em um conjunto de três ou mais doenças associadas, e pacientes saudáveis, com o intuito de analisar o acometimento dos tecidos peri-implantares por bactérias patogênicas em pacientes com comprometimento sistêmico. Observou-se que fatores extrínsecos como o alcoolismo e tabagismo e, fatores intrínsecos como diabetes e a SM tem correlação direta com o insucesso da osseointegração.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Implantodontia

Com o passar dos anos, o histórico da evolução dos implantes dentários se transformou em uma trajetória deslumbrante, tornando-a vasta e encantadora durante todo esse tempo. (Katagiri 1989, Abraham 2014)

O tratamento de reabilitações com implantes dentários fez-se uma excelente opção para regiões edêntulas, sejam elas parciais ou totais, restituindo estabilidade dentária, estética, conforto, saúde e bem-estar, porém vários fatores podem interferir no resultado final. (Atsuta, Ayukawa et al. 2016)

Conhecidos como um tratamento revolucionário com uma taxa de sucesso de 90% em 10 anos, Alberktsson listou em 1981 parâmetros para o sucesso dos implantes, que devem ser avaliados pelo profissional e conscientemente por quem o receberá. São eles: fatores biológicos relacionados diretamente à área receptora do paciente, à superfície de contato e composição do material, à estabilidade e biomecânica e fatores sistêmicos do indivíduo. (Katagiri 1989)

Atualmente, os implantes dentários são classificados como uma ótima modalidade de tratamento, mas apesar disso devemos sempre evidenciar que pode estar associado a intercorrências biológicas e técnicas. (Pjetursson and Heimisdottir 2018)

Com o avanço das tecnologias, a cultura do imediatismo foi expandida em todas as áreas, inclusive na odontologia. Por consequência, a evolução nas pesquisas sobre implantes também, minimizando a colonização bacteriana e engajando a adesão e multiplicação de células osteogênicas e fibroblásticas, com o intuito de alcançar um alto grau de integração entre os tecidos moles e duros. (Smeets, Stadlinger et al. 2016)

Há mais ou menos 45 anos Brånemark descreveu pela primeira vez o processo de osseointegração como "Uma conexão estrutural e funcional direta entre osso vivo e ordenado e a superfície de um implante de carga" (Manea, Bran et al. 2019)

Após a instalação do implante em seu alvéolo cirúrgico, origina-se uma cascata de eventos instituída pelas células imunológicas. Antes do processo de formação óssea primária a resposta inflamatória deve ser quebrada, logo

porque quando estimulado o sistema imune induz a resposta inflamatória ao objeto implantado e afeta a continuidade e manutenção do mesmo por um longo espaço de tempo. Um tipo de inflamação mais prolongada pode dar início a desagregação do tecido saudável peri-implantar, mas também por outro lado se não houver presença do sistema imune a falta da resposta inflamatória pode prejudicar a integração do material e neoformação tecidual. Após a indução da fagocitose celular governada pela migração de neutrófilos, plaquetas e macrófagos dos vasos sanguíneos para a região operada, temos a produção de fatores de crescimento, quimiocinas e citocinas como resposta normal do período cicatricial esse processo influencia na resposta do hospedeiro e decide o futuro da integração do material. (Hotchkiss, Reddy et al. 2016)

Posteriormente ao crescimento da frequência do uso dessa técnica, houve o aumento diretamente proporcional da doença peri-implantar, diante disso averiguou-se a necessidade de diagnosticar e tratar a peri-implantite em seu estágio inicial antes de sua progressão, e esse acompanhamento precoce permite a detecção de possíveis complicações. (Clark and Levin 2019)

## **2.2. Tecidos Peri-Implantares**

Atualmente evidenciou-se que a saúde bucal tem impacto no bem-estar geral de cada indivíduo, e que a ausência dentária acarretada por diversos fatores pode causar prejuízos sistêmicos em geral. Tentando minimizar esse fato, elementos naturais ausentes são normalmente substituídos por materiais artificiais como os implantes, que por sua vez necessitam de importantes características biológicas do dente natural para o sucesso da técnica. (Balic 2018)

O tecido periodontal quando categorizado em um estado funcional tem como estruturas circundantes ao redor dos dentes basicamente osso alveolar, mucosa gengival e ligamento periodontal. (Smith, Martinez et al. 2019) Como qualquer outro tecido do corpo humano, o periodonto também pode ser acometido por doença. Esse tipo de patologia engloba interações complexas entre a resposta do sistema imune do hospedeiro e a colonização microbiana periodontal, podendo acrescentar fatores extrínsecos e carga genética. Estando relacionada também à origem e potencialização de várias outras doenças sistêmicas, como cardiopatias, câncer, obesidade, diabetes e doenças articulares. (Liu, Ruan et al. 2019)



A partir do momento de planejamento e instalação dos implantes, deve ser entendido que os tecidos circundantes ao elemento natural sofrem modificações biológicas e clínicas. (Frizzera, Oliveira et al. 2019) Sendo assim, a composição dos tecidos peri-implantares saudáveis consiste em um segmento de tecido duro, o osso, e um segmento de tecido mole, a mucosa, que clinicamente é representada por um tecido firme e de cor rosa, sendo ela definida por dois tipos de tecidos: o epitelial e conjuntivo. Esse tecido mucoso ao redor dos implantes corresponde ao epitélio juncional, que tem como comprimento cerca de 2 mm e é contínuo com o tecido conjuntivo que mede mais ou menos 1 a 1,5 mm, com referência vertical ao longo do eixo do implante. Em contra partida o tecido ósseo, que sofre um momento de injúria mecânica e térmica na instalação dos implantes, passa por um processo cicatricial pós-cirúrgico com a ajuda das células e substâncias que se apresentam ao local operado. (Sanz, Alandez et al. 1991)

Em uma avaliação clínica da mucosa cicatrizada, tem-se uma média de 3 a 4 mm de altura da mucosa marginal até a crista óssea peri-implantar. Ela é composta por um núcleo de tecido conjuntivo, habitada principalmente por fibras colágenas e elemento da matriz, tendo poucos fibroblastos e unidades vasculares. Um epitélio ortoqueratinizado corresponde à parte externa do tecido conjuntivo. A porção coronal da mucosa peri-implantar interna é coberta por um epitélio de barreira fina, e o epitélio sulcular encontra-se em uma porção mais apical, conhecida como zona de adesão do tecido conjuntivo. (Araujo and Lindhe 2018)

Esse tipo de método também pode apresentar falhas, mesmo com manutenção intensiva, sendo ela periodontal ou protética. Existem relatos de inflamações peri-implantares que acometem tecidos moles e duros, podendo levar à perda dos implantes. Estão relacionadas à complicações biológicas de condição inflamatória circundantes aos tecidos peri-implantares, influenciadas pelo biofilme bacteriano que coloniza essa área, sendo diferenciadas como mucosite e peri-implantite. (Cosgarea, Sculean et al. 2019)

### **2.3. Saúde e Doença Peri-Implantar**

Há alguns relatos literários afirmando que as patologias peri-implantares são geradas por um processo inflamatório multifatorial, que tem como um dos fatores etiológicos a sobrecarga oclusal e a microbiota bacteriana colonizada. (Smeets, Henningsen et al. 2014) Uma desordem inflamatória sistêmica deve ser considerada como um possível efeito à distância, especialmente pelo fato da peri-implantite e mucosite estarem ligadas à um estado inflamatória fora da normalidade, por isso a importância na manutenção de fatores de risco sistêmico e local, como a regularidade na higiene para o melhor controle do biofilme, tabagismo e diabetes, são fundamentais para a prevenção. (Rosing, Fiorini et al. 2019)

Entende-se como mucosite peri-implantar a existência de um infiltrado inflamatório nos tecidos moles conectado ao biofilme sem perda conjunta de tecido ósseo circundante ao implante, ao passo que a inflamação conjugada à perda óssea é caracterizada como peri-implantite. Observou-se a influência sobre o tratamento da mucosite, pois é uma patologia com potencial progressivo, porém reversível se acompanhada da forma correta. (Derks and Tomasi 2015)

O biofilme existente na cavidade oral gera um desafio contínuo ao selo biológico devido à exposição direta com os microrganismos, ocasionando uma resposta de eventos vasculares e celulares. Como resposta do hospedeiro podemos encontrar macrófagos em toda zona da interface e leucócitos polimorfonucleares no tecido conjuntivo lateral do epitélio. (Araujo and Lindhe 2018)

Como citado anteriormente, a plenitude do selo biológico peri-implantar é indispensável para a manutenção da saúde nesse tecido, diante da relação do tecido conjuntivo com a superfície do implante, onde as fibras de colágeno ficam paralelas em relação ao implante. Este fato promove uma menor celularidade e vascularidade neste tipo tecido conjuntivo, acarretando em uma maior suscetibilidade de desenvolvimento para o início da doença peri-implantar. (Ivanovski and Lee 2018)

Para averiguação do andamento da osseointegração, existem opções de exames de imagem, como as radiografias e tomografias. Essas ferramentas são importantes aliados na avaliação da arquitetura óssea, ajudando o cirurgião a categorizar pequenas alterações ósseas que possam ocorrer ao

redor dos implantes. (Nandal, Ghalaut et al. 2014) O sucesso dessa técnica está diretamente ligado ao planejamento e acompanhamento meticuloso durante a fase de cicatrização. (Zarb, Schmitt et al. 1987) & (Ashley, Covington et al. 2003)

Segundo Kadkhodazadeh & Heidari(2013) mais da metade da perda óssea ao longo de 12 meses acontece no primeiro trimestre cicatricial e, as alterações patológicas normalmente iniciam-se ao redor do colo dos implantes.

Desta forma, as radiografias periapicais padronizadas se destacam como um dos primeiros exames de imagem de escolha para avaliação longitudinal da cicatrização, por terem mais precisão de imagem com menos sobreposição de estruturas ósseas, mais nitidez e menos distorção quando são reproduzidas pela técnica de paralelismo do cone longo e um baixo grau de dose de radiação comparada às radiografias panorâmicas. (Wakoh, Harada et al. 2006)

Características clínicas que compreendem a mucosite são: tecido mole peri-implantar com rubor excessivo, edema e sangramento à sondagem periodontal. Já as características clínicas para peri-implantite são: reabsorção óssea, diminuição da osseointegração, aumento da formação de bolsas peri-implantares e presença de supuração. (Smeets, Henningsen et al. 2014)

Uma gama de tratamentos e prevenções da peri-implantite foram descritos pela literatura. Primariamente consistem na remoção e controle do biofilme aderido ao redor dos implantes. Após esse estágio são indicados tratamentos mais vigorosos incluindo a aplicação de antibióticos sistêmicos. (Renvert, Roos-Jansaker et al. 2008) Outros autores citam também, desbridamento mecânico com lavagem oral com clorexidina e administração direta ou não de medicamentos, descontaminação à laser YAG, métodos mais invasivos com desbridamentos cirúrgico com regeneração óssea induzidas e intervenção em tecidos moles. (Rosenberg, Torosian et al. 1991, Klinge, Gustafsson et al. 2002, Schwarz, Bieling et al. 2006) (Schminke, Vom Orde et al. 2015)

Após o objetivo da intervenção (superfícies livres de bactérias com potencial negativo) ser alcançado, pode haver necessidade de correções adquiridas para eliminar o meio favorável e melhorar o controle de placa na região acometida. (Esposito, Grusovin et al. 2012)

Além do acúmulo de biofilme, relatos anteriores evidenciam doenças sistêmicas no que diz respeito à regulação do sistema imune, metabolismo e densidade óssea e fatores extrínsecos (tabagismo) também como influenciadores do insucesso dos implantes. (Alvim-Pereira, Montes et al. 2008)

Consideramos o tabagismo um fator que pode interferir no sucesso do implante, em especial na maxila. (Windael, Vervaeke et al. 2020) Este fator está relacionado à quantidade e durabilidade de uso, pois há uma diminuição diretamente proporcional na densidade mineral do osso. (Collaert and De Bruyn 2008, Yoon, Maalouf et al. 2012). Esse hábito pode dobrar o índice de perda marginal e triplicar o risco de insucesso na reabilitação, principalmente em maxila. (Vervaeke, Collaert et al. 2012). A falha na cicatrização em pacientes fumantes pode estar diretamente associada à nicotina, porém, essa condição não contra-indica a instalação de implantes. No entanto, os pacientes devem estar cientes que apresentam um risco maior de falhas no tratamento. (Takamiya, Goiato et al. 2014)

Outros fatores que podem justificar à causa de insucesso nos implantes são pacientes diabéticos, com osteoporose e os que tenham sido submetidos à radioterapia, esses fatores aumentam as chances de falha. (Buser, von Arx et al. 2000) Essas condições também podem atrofiar a crista óssea e diminuir a densidade mineral do osso, interferindo na qualidade e quantidade óssea nas regiões desdentadas. (Gaetti-Jardim, Santiago-Junior et al. 2011, Chen, Liu et al. 2013)

A adesão de biofilmes patogênicos na superfície do implante e nos tecidos peri-implantares, resulta em perda óssea e destruição de tecidos moles (Scarano et al. 2004). Existem possíveis bactérias-chumbo da peri-implantite, como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, que estão associadas à formação de biofilme em implantes dentários (Leonhardt et al. 1999). O sistema imunológico responde à infecção bacteriana mobilizando neutrófilos, macrófagos, células T e células B, que migram para a lesão. (Belibasakis 2014) Durante a patogênese da peri-implantite, a perda do osso alveolar leva à instabilidade e, finalmente, à perda do implante. (Lang et al. 2011)

#### **2.4. Bactérias no Espaço Peri-Implantar**

O biofilme microbiano tem um papel fundamental na manutenção da saúde oral, como também no desenvolvimento da doença periodontal, os

microrganismos funcionam nos biofilmes dentários como comunidades microbianas interativas, por estarem em proximidade física, o que facilita uma série de interações, que podem ser sinérgicas ou antagônicas. As relações sinérgicas são entendidas como benefício mútuo, entre os elementos da microbiota e a microbiota e o hospedeiro como uma simbiose. Relações antagônicas são resultados de uma troca nos elementos da microbiota que causam um desequilíbrio na relação benéfica da comunidade microbiana relacionada à saúde trazendo prejuízo ao hospedeiro, que passa a ser uma disbiose. (Marsh 2018)

Essa relação de disbiose pode trazer uma resposta do hospedeiro, podendo ser inata quando o obstáculo microbiano necessitar de uma proteção imediata e de característica limitada, ou adaptativa obtendo uma resposta individualizada para cada estímulo microbiano, ocasionando liberação de mediadores do sistema imunológico transportados por fluido funcionais de acordo com sua importância. (Sanz, Beighton et al. 2017)

Os microrganismos causadores da doença periodontal, foram ordenados em complexos diferenciados por cores, de acordo com seu grau de prejuízo ao equilíbrio periodontal. A periodontite crônica tem como principais agentes etiológicos as bactérias do complexo vermelho (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*). (Suzuki, Yoneda et al. 2013) O complexo laranja, inclui bactérias que apresentam risco moderado (*Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Parvimonas micra*, *Eubacterium nodatum* e espécies de *Campylobacter*. (Kriebel, Hieke et al. 2018) Os complexos relacionados com a saúde do periodonto são os que incluem gêneros como *Neisseria*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella* e *Granulicatella* e são classificados como, azul (*Actinomyces viscosus*, etc), amarelo (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus spp.*, Etc), verde (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter concisus*, *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga sputigena*, *Eikenella corrodens*, etc), e roxo (*Actinomyces odontolyticus*, *Veillonella parvula*, etc.) (Sanz, Beighton et al. 2017, Bourgeois, Bravo et al. 2019)

Entende-se que espécies anaeróbicas proteolíticas Gram-negativas estão fortemente associadas às doenças periodontais, e os principais mecanismos de defesa imune inata contra a invasão microbiana são as barreiras naturais da mucosa e da saliva. A disbiose encontrada em locais com

bolsas periodontais está relacionada a uma função imunológica desregulada, podendo estar associada a disponibilidade de nutrientes que possibilita aumento na diversidade das espécies proteolíticas, em especial o complexo vermelho. (Dewhirst, Chen et al. 2010)& (Camelo-Castillo, Mira et al. 2015)

Uns dos fatores de risco para o desenvolvimento das doenças peri-implantares é a presença de bactérias com potencial patogênico. (Renvert and Quirynen 2015),(Renvert and Polyzois 2015). A peri-implantite é semelhante a periodontite crônica e pode ser retratada como uma infecção anaeróbica polimicrobiana. (Charalampakis and Belibasakis 2015)&(Koyanagi, Sakamoto et al. 2010)&(Mombelli and Decaillet 2011) Entretanto, alguns estudos apontam um número amplo de microrganismos ao redor dos implantes não são associados ao periodonto, diferenciando o perfil microbiano subgingival dentes e implantes. (Canullo, Radovanovic et al. 2017) Em consonância a este dados, foi descrito que patógenos clássicos da periodontite podem não ser as únicas espécies associadas à peri-implantite, indicando que outra composição microbiana pode estar associada a fatores etiológicos da doença peri-implantar. (Casado, Pereira et al. 2013) ,( Cortelli, Cortelli et al. 2013) ,(Persson and Renvert 2014) &(Padiál-Molina, Lopez-Martinez et al. 2016)

Normalmente, a microbiota de sítios saudáveis demonstra altas taxas de bactérias gram-positivas do tipo cocoides e poucas espiroquetas. Na maioria dos estudos, que avaliam a microbiota dos implantes, existe uma alta frequência de detecção de *Prevotellaceae* (*Prevotella intermedia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella oralis*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella denticola*, *Prevotella nigrescens*), *P. gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *T. forsythia* e *T. denticola* em implantes doentes, bem como bactérias gram-positivas cocoides em implantes saudáveis. (Valente and Andreana 2016) Os sítios peri-implantares com saúde alojavam principalmente *Proteobacteria* e *Actinobacteria*, sendo que sítios doentes apresentam maior diversidade em comparação aos saudáveis. (Sanz-Martin, Doolittle-Hall et al. 2017)

O perfil da expressão genética das bactérias independe da formação do biofilme, sendo que elas têm o potencial de detectar o substrato não biológico e expressar genes diferenciadamente como parte da adaptação a um novo ambiente. (Al-Ahmad, Wiedmann-Al-Ahmad et al. 2010) Por outro lado, os implantes, quando em contato com plasma e/ou saliva, são recobertos por proteínas que podem conduzir à adesão bacteriana. (Persson and Renvert

2014) Neste caso, a albumina é a principal proteína adsorvida ao titânio. (Kohavi, Klinger et al. 1997)&(Steinberg, Klinger et al. 1995) Foi demonstrado que o tratamento de superfície do titânio com íons cálcio aumentou a adesão de bactérias, como *S. mutans* e *F. nucleatum*, indicando indica que o íon divalente  $Ca^{+2}$  pode servir como agente de ligação na adesão de bactérias às superfícies de titânio. Entretanto, não houve influência na adesão de *P. gingivalis* ao implante. *F. nucleatum*, (Murray, Kern et al. 1988, Badihi Hauslich, Sela et al. 2013)

A *P. gingivalis* é um 'patógeno-chave' na etiopatogênese das doenças periodontais e, possivelmente, peri-implantares, pois possui diversos fatores de virulência que são capazes de interferir e subverter a resposta imune do hospedeiro. Dentre as ações da *P. gingivalis*, podem ser citadas a inibição da secreção de IL-8, alteração na atividade do complemento e a ativação do TLR4. O resultado destas interferências é efeito direto na composição da microbiota subgengival, contribuindo para a reposta patogênica da doença periodontal (Hajishengallis et al., 2011; Darveau et al., 2012). Além deste efeito local, esta bactéria pode atuar sistemicamente contribuindo na evolução de doenças inflamatórias e metabólicas. (Carrouel, Viennot et al. 2016)

## 2.5. SÍNDROME METABÓLICA

Gerald Reaven, em 1988, descreveu a SM inicialmente como “Síndrome X”, que tinha como principais fatores a resistência à insulina, a hipertensão, a dislipidemia e o diabetes mellitus. Posteriormente, considerou-se a inclusão da obesidade como um dos fatores básicos para caracterização dessa síndrome. (Felix and Nobrega 2019) A SM é caracterizada pela agregação de marcadores de risco cardiovascular significativos de etiologia multifatorial, associados à inflamação sem sintomas que predispõe o indivíduo a diversas doenças não-comunicáveis, como as doenças cardiovasculares.(Felix and Nobrega 2019).

Os principais fatores citados pela literatura para o acometimento desta doença são representados por ingestão e alto consumo de alimentos hipercalóricos e com poucas fibras, e o aumento no índice de sedentarismo. Foi definida por um consenso de diversos órgãos de saúde como uma condição patológica caracterizada por obesidade abdominal, resistência à insulina, hipertensão e hiperlipidemia (Quadro 1).(Alberti, Eckel et al. 2009)

**Quadro 1.** Critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica\*.

<b>Mensurações</b>	<b>Pontos de corte categóricos</b>
Circunferência de cintura	≥ 90 cm em homens ≥ 80 em mulheres
Glicemia em jejum	≥ 100 mg/dL
Pressão arterial	Sistólica > 130 mmHg e/ ou Diastólica ≥ 85 mmHg
HDL-colesterol	< 50 mg/dL para mulheres e < 40 mg/dL para homens
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL

\*Adaptado de Alberti et al. (2009). HDL-colesterol: proteína de alta densidade-colesterol.

A SM é uma condição crônica e está relacionada a um aumento de 1,5 a 2,5 vezes o risco de morte quando se compara a indivíduos sem a síndrome. Embora não sejam essenciais para o diagnóstico, outras condições patológicas como a obesidade generalizada, a hiperuricemia, a hipercolesterolemia e o elevado LDLc, são referidos como coadjuvantes ou como agravantes desta condição metabólica. (Mazzucchetti, Galvao et al. 2014).

Indivíduos obesos estão permanentemente em um estado pró-inflamatório de baixa intensidade, em que imunidade inata e adaptativa são ativadas. No tecido adiposo, está sempre presente uma resposta pró-inflamatória desencadeada pelo estímulo de produção de citocinas inflamatórias pelos leucócitos infiltrados no tecido. Dentre estas, o fator de necrose tumoral- $\alpha$  foi descrito como a primeira citocina encontrada para impedir diretamente a ação da insulina no adipócito. Essa é uma das consequências que sinaliza a resistência à insulina no tecido adiposo, que originam uma resposta negativa no transporte da glicose no metabolismo sistêmico. (Crewe, An et al. 2017).

Mediadores inflamatórios podem desempenhar um papel duplo no diabetes, contribuindo para a resistência à insulina induzida pela hiperglicemia e contribuindo para complicações metabólicas. Além disso, diabetes também afeta o metabolismo ósseo e o processo de remodelação, devido à atividade osteoblástica reduzida. (Wu, Xiao et al. 2015) Assim, existe uma ligação direta entre diabetes e doenças periodontais/ peri-implantares, pois impacta no



aumento da osteoclastogênese.(Wu, Xiao et al. 2015). A principal razão pela qual o diabetes afeta o prognóstico dos implantes é a redução no nível de formação óssea, o que afeta a osseointegração e a remodelação óssea ao longo do tempo.(Cheng, Yu et al. 2019)

Logo, é possível observar que a sobrevivência clínica da osseointegração está associada a fatores locais e sistêmicos, que podem desencadear infecções peri-implantares (Esposito et al. 1998). A presença de a resistência à insulina e dislipidemia, que tem uma associação direta entre a SM e a doença periodontal são pontos a ser destacados. A hiperglicemia, que desregula a resposta inflamatória do hospedeiro, leva à produção de citocinas pro-inflamatórias e hormônios do tecido adiposo, o que pode contribuir para a susceptibilidade às doenças periodontais/ peri-implantares. (Kaye, Chen et al. 2016) Evidencia-se que o acompanhamento dos pacientes, principalmente os portadores de SM ou outras doenças metabólicas, é uma das melhores formas de se manter a saúde peri-implantar.

### **3 OBJETIVOS**

#### **2.6. OBJETIVO GERAL**

O propósito desta pesquisa foi analisar o padrão microbiológico peri-implantar a partir da instalação da prótese (implanto-suportada) e ao longo de 60 dias.

#### **2.7. OBJETIVO ESPECÍFICO**

- ° Definir o perfil da microbiota subgingival ao redor dos implantes em pacientes metabolicamente saudáveis e com SM.
- ° Acompanhar a composição bacteriana na ativação da prótese e durante 60 dias.
- ° Avaliar características clínicas periodontais nos grupos.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1. Casuística

O estudo foi desenvolvido com pacientes inscritos nas clínicas de Odontologia na Universidade do Grande Rio (Unigranrio), Campus Caxias, para a reabilitação protética do maxilar inferior edêntulo através de implantes dentários. Estes pacientes foram inicialmente informados quanto aos objetivos da pesquisa e convidados a participar. Os que concordaram em participar receberam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que foi assinado antes do início do tratamento. Este protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unigranrio, parecer nº 2.160.830 (Anexo 1).

A população de estudo foi constituída por 15 pacientes, divididos em dois grupos de acordo com presença (n = 8) ou não de SM (n = 7). Para seleção da amostra, foram considerados os seguintes critérios de inclusão: (1) mandíbula edêntula para instalação de implantes osseointegráveis e próteses fixas tipo protocolo; (2) altura óssea de 10 mm, no mínimo; (3) espessura óssea cervical mínima de 5 mm; (4) idade mínima de 35 anos de ambos os sexos; (5) maxilar superior com dentes naturais ou qualquer tipo de prótese; (6) para o grupo com SM pacientes que apresentaram pelo menos 3 das características que definem a condição de acordo com Alberti et al. (2009): circunferência abdominal maior que 90 ou 80 (em mulheres) cm, triglicerídeos acima de 150 mg/dL, proteína de alta densidade-colesterol (HDL-colesterol) abaixo de 40 ou 50 (em mulheres) mg/dL, pressão arterial acima de 130 mmHg ou 85 mmHg, glicemia em jejum acima de 100 mg/dL.

Para definição do diagnóstico de SM, os indivíduos foram pesados e medidos em uma mesma balança com estadiômetro (balança antropométrica mecânica, Mod. 104A – Balmak); tiveram sua circunferência de cintura mensurada no ponto médio entre a crista ilíaca e o último arco costal com fita métrica metálica, graduada em centímetros; tiveram sua pressão arterial aferida por método oscilométrico, utilizando-se um monitor automático (OMRON; São Paulo, SP, Brasil); fizeram exames sorológicos no laboratório de análises clínicas da Unigranrio (Laborafe).

Foram excluídos os indivíduos que apresentaram: (1) história de alcoolismo; (2) tabagismo; (3) usuários de drogas ilícitas; (4) cardiopatas descompensados; (5) diabéticos descompensados; (6) ausência de altura e

espessura óssea suficiente; (7) áreas enxertadas na mandíbula (enxertos ósseos); (8) pacientes irradiados; (9) pacientes que se submeteram a tratamento com esteroides por longo período de tempo ou usuários de bisfosfonatos.

#### **4.2. Instalação dos implantes**

Para o planejamento dos implantes, tomografias computadorizadas foram realizadas em todos os pacientes. A seleção do diâmetro e do comprimento dos implantes foi estabelecida nesta etapa através da análise das tomografias.

Foram instalados 4 implantes de pelo menos 10 mm de comprimento por 3,5 mm de diâmetro, modelo Unitite® (S.I.N.-Sistema de Implantes, São Paulo, SP, Brasil) por paciente, de 1 a 2 mm infra-ósseos, que após o devido período de osseointegração, receberem as próteses fixas metaloplásticas do tipo protocolo.

Durante a instalação do implante, o torque de inserção deu-se entre 30 e 45 N.cm (mensurados por torquímetro manual) ou entre 60 e 70 ISQ (mensurados por análise de frequência de ressonância, Osstel). Para atingir tais valores, os implantes foram instalados de acordo com as recomendações do fabricante.

Após o período de osseointegração de 60 dias, de acordo com a recomendação do fabricante, realizou-se o segundo estágio, quando se efetuou uma nova cirurgia para certificação da osseointegração e início à reabilitação protética.

#### **4.3. Avaliação clínica das condições peri-implantares**

Os exames clínicos peri-implantares foram realizados por um examinador calibrado, e incluíram registros dicotomizados da presença de biofilme dental no componente supragengival dos implantes, do sangramento e/ ou supuração à sondagem peri-implantar e mensuração da profundidade de sondagem ao redor de todos os implantes. Através deste exame clínico, classificou-se a saúde peri-implantar. Pacientes que apresentarem sinais clínicos de inflamação peri-implantar foram tratados com profilaxia e instrução de higiene. A avaliação clínica foi realizada nos tempos experimentais como descrito a seguir:

- T1: momento da instalação da prótese;
- T2: 30 dias após a instalação da prótese; e
- T3: 60 dias após a instalação da prótese.

#### **4.4. Determinação da microbiota subgingival através do *checkerboard DNA-DNA hybridization***

##### **4.4.1. Coleta de biofilme do espaço peri-implantar**

As amostras de biofilme subgingival foram coletadas com curetas periodontais de todos os sítios peri-implantares de cada indivíduo, sendo obtido um pool por implante. Assim, foram obtidas quatro amostras por indivíduo nos tempos experimentais (T1, T2 e T3).

##### **4.4.2. Preparo das Membranas**

O método para identificação dos microrganismos no biofilme subgingival será realizado através da técnica descrita por Socransky e colaboradores (Socransky, Smith et al. 1994), com modificações (Colombo, Teles et al. 2005).

As suspensões de biofilme em TE com NaOH foram fervidas em banho-maria por 10 min e, em seguida, neutralizadas pela adição de 0,8 mL de 5 M de acetato de amônia. Cada suspensão contendo DNA livre foi depositada nas fendas do “Minislot 30” (Immunitics, Cambridge, MA, EUA) e o DNA concentrado numa membrana de náilon (15 X 15 cm) carregada positivamente (GE Healthcare Life Sciences, São Paulo, SP, Brasil). A membrana foi removida do aparato e o DNA depositado na membrana é fixado através da exposição à temperatura de 120°C por 20 min em forno (Fanem Ltda., São Paulo, SP, Brasil). As duas canaletas do “Minislot” são reservadas para a colocação dos controles, contendo uma mistura das espécies de microrganismos investigados pelas sondas de DNA, em duas concentrações,  $10^5$  e  $10^6$  células bacterianas.

##### **4.4.3. Hibridização das Membranas com as Sondas de DNA**

Após fixação do DNA nas membranas, estas foram pré-hibridizadas a 42°C por 1 h numa solução contendo 50% de formamida, 1% de caseína, 5 x SSC, 25 mM de fosfato de sódio (pH 6,5) e 0,5 mg/ mL de RNA de levedura. Em seguida, cada membrana foi colocada sob a placa acrílica do “Miniblotter

45” (Immunelectrics) com as linhas contendo o DNA fixado perpendicularmente às canaletas do “Miniblotter 45”. Em cada canaleta foram colocadas 135 µL de cada sonda específica diluída em solução de hibridização, contendo 45% de formamida, 5 X SSC, 20 mM de fosfato de sódio (pH 6,5), 0,2 mg/mL de RNA de levedura, 10% de sulfato de dextrano, 1% caseína e 20 ng/mL de sonda de DNA específica. O aparato foi incubado a 42°C por no mínimo 16 h para hibridização. As sondas genômicas para as 51 espécies microbianas alvo orais (Tabela 1) e 35 espécies não-periodontias (Tabela 2) foram confeccionadas usando o Random Primer Digoxigenin Labeling Kit (Roche Applied Science, São Paulo, SP, Brasil).

#### 4.4.4. Detecção das Espécies

Após hibridização com as sondas, as membranas foram removidas do “Miniblotter 45” e lavadas por 5 min em temperatura ambiente, seguidos de duas lavagens de 20 min a 68°C em solução adstringente (0,1 X SSC, 0,1% SDS), a fim de remover sondas que não hibridizaram completamente. Em seguida, as membranas foram imersas em solução bloqueadora (0,1 M de ácido maleico, 3 M de NaCl, 0,2 M de NaOH, 0,3% de Tween 20 e 0,5% de caseína, pH 8,0) por 1 h, e incubadas por 30 min na mesma solução bloqueadora, contendo o anticorpo anti-digoxigenina conjugado à fosfatase alcalina (Roche Applied Science) numa diluição de 1/25.000. As membranas foram lavadas em solução tampão (0,1 M de ácido maleico, 3 M de NaCl, 0,2 M de NaOH, 0,3% de Tween 20, pH 8,0) duas vezes por 15 min e uma vez por 5 min em uma solução contendo 0,2 M de dietanolamina (pH 9,5) e 2 mM de MgCl<sub>2</sub>. Em seguida, uma solução detectora de fluorescência (AttoPhos® AP Fluorescent Substrate System, Promega Corporation, Madison, WI, EUA) foi adicionada às membranas. Finalmente, as membranas foram escaneadas e as imagens captadas pelo Sistema de Imagens Storm TM 860 (Molecular Dynamics, GE Healthcare Life Sciences), utilizando-se o *software* ImageQuant versão 5.2 (GE Healthcare Life Sciences). Os sinais emitidos foram avaliados visualmente por comparação com os controles de 10<sup>5</sup> e 10<sup>6</sup> células bacterianas para as espécies testes na mesma membrana. Os sinais foram registrados como: 0: não detectado; 1: <10<sup>5</sup> células; 2: ~10<sup>5</sup> células; 3: 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> células; 4: ~10<sup>6</sup> células; 5: >10<sup>6</sup> células. A sensibilidade da técnica desse teste é ajustada para permitir a detecção de 10<sup>4</sup> células de uma determinada espécie, através

do ajuste de cada sonda de DNA. Este procedimento foi realizado com o objetivo de se obter a mesma sensibilidade de detecção para cada espécie. A ausência de detecção foi computada como zero, no entanto níveis entre 1-1000 podem estar presente.

#### **4.5. Análise dos dados**

Os dados obtidos no presente projeto foram analisados em programa estatístico (SPSS Statistics 20, IBM Brazil, São Paulo, SP, Brazil). O indivíduo foi considerado como unidade de análise e as comparações foram realizadas entre os grupos e ao longo do tempo. As médias dos dados microbiológicos (níveis e frequências) foram calculados para cada indivíduo e, então, nos grupos estudados. Diferenças significativas para as variáveis foram testadas através dos testes Qui-quadrado, Mann-Whitney e Wilcoxon. Análises de correlação bivariada através do Coeficiente de Correlação de Spearman foram realizadas entre os parâmetros que compõem o diagnóstico da SM e espécies estudadas. O nível de significância foi de 5%.

**Tabela 1.** Cepas de espécies orais usadas nas sondas genômicas de DNA.

Taxa	Cepa <sup>a</sup>	Taxa	Cepa
<b>Sonda Actinomyces</b>		<i>Leptotrichia buccalis</i>	1420
<i>Actinomyces israelii</i>	12102	<i>Neisseria mucosa</i>	1969
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	17929	<i>Parvimonas micra</i>	3327
<i>Actinomyces naeslundii I</i>	12104	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	3327
<i>Actinomyces oris</i>	43146	<b>Sonda Prevotella</b>	
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans a</i>	43718	<i>Prevotella melaninogenica</i>	2584
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans b</i>	29523	<i>Prevotella intermedia</i>	2561
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	625 <sup>b</sup>	<i>Prevotella nigrescens</i>	3356
<b>Sonda Capnocytophaga</b>		<i>Prevotella tanneriae</i>	5125
<i>Capnocytophaga gingivalis</i>	33624	<i>Cutibacterium acnes I</i>	1182
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	33596	<i>Cutibacterium acnes II</i>	1182
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	358	<i>Rothia dentocariosa</i>	1793
<b>Sonda Campylobacter</b>		<i>Selenomonas noxia</i>	4354
<i>Campylobacter concisus</i>	484	<b>Sonda Milleri streptococci</b>	
<i>Campylobacter gracilis</i>	33236	<i>Streptococcus constellatus</i>	2782
<i>Campylobacter showae</i>	51146	<i>Streptococcus intermedius</i>	2733
<i>Campylobacter rectus</i>	33238	<i>Streptococcus anginosus</i>	3339
<i>Eikenella corrodens</i>	23834	<b>Sonda Mitis streptococci</b>	
<b>Sonda Eubacterium</b>		<i>Streptococcus mitis</i>	4945
<i>Eubacterium saphenum</i>	49989	<i>Streptococcus oralis</i>	3503
<i>Eubacterium nodatum</i>	33099	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1055
<i>Eubacterium sabbureum</i>	33271	<i>Streptococcus gordonii</i>	1055
<i>Fusobacterium periodonticum</i>	33693	<b>Sonda Mutans streptococci</b>	
<b>Sonda Fusobacterium nucleatum</b>		<i>Streptococcus mutans</i>	2517
<i>Fusobacterium nuc. ss. nucleatum</i>	25586	<i>Streptococcus sobrinus</i>	3347
<i>Fusobacterium nuc. ss. polymorphum</i>	10953	<i>Streptococcus salivarius</i>	2794
<i>Fusobacterium nuc. ss. vicentii</i>	49256	<i>Tannerella forsythia</i>	4303
<b>Sonda Lactobacillus</b>		<i>Treponema socranskii</i>	D1 <sup>b</sup>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	4356	<i>Treponema denticola</i>	3540
<i>Lactobacillus casei ss rhamnosus</i>	7469	<i>Veillonella parvula</i>	1079
<i>Lactobacillus oris</i>	49062		

<sup>a</sup> ATCC (American Type Culture Collection, Rockville, MD); <sup>b</sup> The Forsyth Institute, Cambridge, MA.



**Tabela 2.** Relação das cepas não-periodontias empregadas na confecção das sondas de DNA.

<b>Taxa</b>	<b>Cepa<sup>a</sup></b>	<b>Taxa</b>	<b>Cepa<sup>a</sup></b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19606	<i>Haemophilus influenzae</i>	33533
<i>Clostridioides difficile</i>	9689	<i>Helicobacter pylori</i>	43504
<i>Candida albicans</i>	10231	<b>Sonda Neisseria</b>	
<i>Corynebacterium matruchotii</i>	14266	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	21824
<i>Dialister pneumosintes</i>	GBA27 <sup>b</sup>	<i>Neisseria lactamica</i>	23970
<i>Enterococcus faecalis</i>	10100	<i>Neisseria meningitidis</i>	13077
<b>Sonda Enterica</b>		<i>Neisseria polysaccharea</i>	43768
<i>Escherichia coli</i>	10799	<i>Neisseria sicca</i>	29256
<i>Klebsiella aerogenes</i>	13048	<i>Neisseria subflava</i>	49275
<i>Enterobacter cloacae</i>	10699	<i>Olsenella uli</i>	49627
<i>Enterobacter gergoviae</i>	33028	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	27337
<i>Cronobacter sakazakii</i>	12868	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10145
<i>Klebsiella oxytoca</i>	12833	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Typhi	6539
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	10031	<b>Sonda Serratia</b>	
<i>Pantoea agglomerans</i>	27155	<i>Serratia liquefaciens</i>	11367
<i>Filifactor alocis</i>	35896	<i>Serratia marcescens</i>	13477
<b>Sonda Gemella</b>		<b>Sonda Staphylococcus</b>	
<i>Gemella haemolysans</i>	10379	<i>Staphylococcus warneri</i>	27836
<i>Gemella morbillorum</i>	27824	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14990
<i>Hafnia alvei</i>	11604	<i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i>	33591

<sup>a</sup>ATCC (American Type Culture Collection, Rockville, MD); <sup>b</sup>The Forsyth Institute, Cambridge, MA.

## 5 RESULTADOS

No início do estudo, em T1 quando os pacientes receberam as próteses sobre os implantes, o grupo SM estava composto por 7 pessoas, e o grupo Controle por 10 pessoas. Na avaliação de T2, em 30 dias após a instalação das próteses, retornaram para avaliação 6 participantes do grupo SM e 8 do Controle. Em T3, compareceram para avaliação 4 pessoas do grupo Controle e 2 do grupo SM. Os dados de T3, portanto, não foram submetidos à análise estatística.

Na Tabela 3 estão apresentados os dados demográficos dos participantes do estudo. Dentre as variáveis demográficas e antropométricas, apenas os níveis glicêmicos diferiram significativamente entre os grupos, sendo mais elevado no grupo SM ( $p = 0,048$ ).

**Tabela 3.** Dados demográficos, antropométricos e da mensuração da pressão arterial dos grupos estudados.

Variáveis	Controle (n = 10)	SM (n = 7)	Valor de p*
Idade média ( $\pm$ desvio-padrão)	69,2 (5,9)	66,8 (11,8)	NS
Sexo			
% feminino	40	60	NS <sup>†</sup>
% masculino	85,7	14,3	
Estatura ( $\pm$ desvio-padrão)	1,59 (0,1)	1,59 (0,1)	NS
Peso ( $\pm$ desvio-padrão)	72,3 (9,9)	73,9 (15,7)	NS
CC ( $\pm$ desvio-padrão)	96 (9,7)	101,5 (9,5)	NS
Glicemia ( $\pm$ desvio-padrão)	94,4 (4,7)	112,3 (20,4)	0,048
HDL-c ( $\pm$ desvio-padrão)	50,4 (10,8)	54,7 (10,8)	NS
Triglicerídeos ( $\pm$ desvio-padrão)	168 (76,1)	157,6 (74,3)	NS
PA sistólica	129 (15,7)	144,6 (28,5)	NS
PA diastólica	75,5 (9,6)	80,4 (11,2)	NS

\*teste Mann-Whitney; <sup>†</sup> teste do Qui-quadrado; SM: síndrome metabólica; NS: não significante; CC: circunferência de cintura; HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade; PA: pressão arterial.

Na Tabela 4, estão descritos os achados da avaliação das condições peri-implantares avaliadas no estudo. Tanto no grupo Controle quanto no grupo SM foram detectadas aumento significativo na profundidade de sondagem entre T1 e T2 (análise intra-grupo;  $p < 0,05$ , teste de Wilcoxon). Quanto ao

sangramento à sondagem, este demonstrou aumento significativo somente no grupo SM quando se compara T1 a T2 ( $p = 0,042$ ). Não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos nos tempos avaliados para os parâmetros clínicos estudados. Todos os implantes apresentavam biofilme dental visível clinicamente em todos os tempos observados (dado não apresentado).

**Tabela 4.** Dados clínicos peri-implantares em dois tempos de avaliação.

Parâmetros clínicos	Controle			SM		
	T1 (n = 10)	T2 (n = 8)	Valor de p*	T1 (n = 7)	T2 (n = 6)	Valor de p*
PS (± dp)	1,5 (0,5)	2,2 (0,7)	0,012	1,6 (0,4)	2,5 (0,4)	0,018
SS (± dp)	35,6 (28,6)	57,5 (34,6)	0,051	31,2 (21,3)	63,4 (37,9)	0,042

\*teste de Wilcoxon na comparação entre T1 e T2 no mesmo grupo. PS: profundidade de sondagem; SS: sangramento à sondagem; dp: desvio-padrão. Obs: não houve diferença entre os grupos em T1 e T2 para PS e SS.

As frequências de detecção das espécies estudadas estão apresentadas nas Figuras 1 (espécies orais) e 2 (espécies não-periodontais). Em T1, todas as espécies orais estudadas estiveram presentes em >75% das amostras do grupo Controle, enquanto 4 espécies (*Fusobacterium periodonticum*, *P. micra*, *Treponema socranskii* e *V. parvula*) estiveram abaixo desse percentual de detecção no grupo SM. Já em T2, apenas as espécies *T. denticola* e *T. socranskii* foram detectadas em < 75% das amostras do grupo Controle e do SM, respectivamente. Em T1, verificou-se que apenas a espécie oral *T. socranskii* foi detectada mais frequentemente no grupo Controle (95%) do que no SM (46,4%) de forma significativa ( $p = 0,025$ ). Além disto, em T1, a sonda para *Staphylococcus* spp. teve 100% de frequência de detecção no grupo Controle e 71,4% no grupo SM, diferindo significativamente ( $p = 0,028$ ). Já em T2, a espécie não-periodontal *Corynebacterium matruchotii* foi detectada em significativamente maior frequência nos pacientes do grupo Controle (84,4%) do que no grupo SM (45,8%), com valor de  $p = 0,044$ .

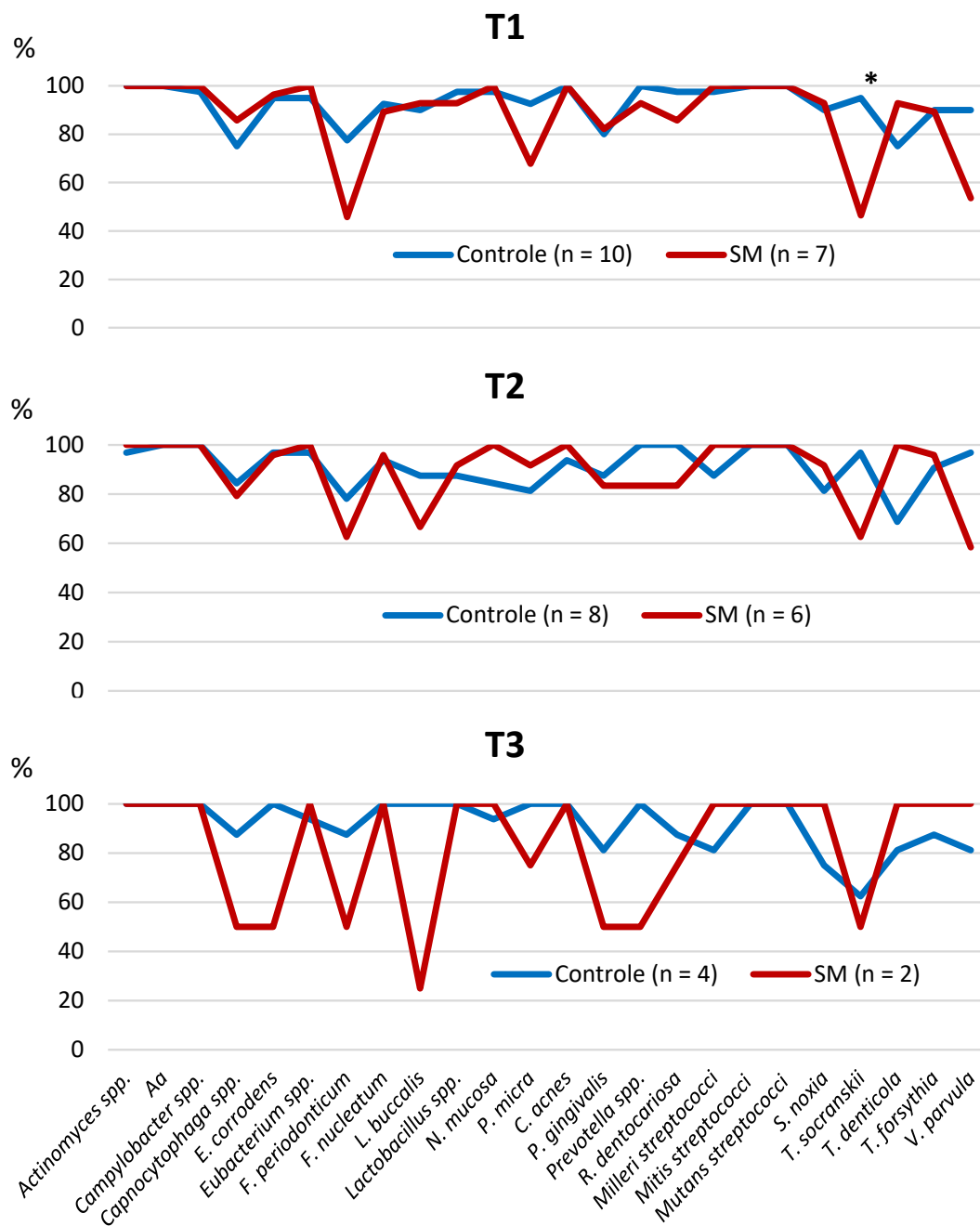
Quanto aos níveis de detecção, a Figura 3 apresenta os dados das espécies orais estudadas. Em T1, todas as espécies estudadas foram

identificadas em níveis maiores no grupo Controle comparado ao SM, mas diferenças significativas foram encontradas somente para *T. socranskii* ( $p = 0,009$ ) e *V. parvula* ( $p = 0,021$ ). Em T2, as espécies periodonto patogênicas *Campylobacter* spp., *F. nucleatum* e *T. forsythia* e a espécie comensal *V. parvula* demonstraram níveis mais elevados no grupo SM comparado ao Controle. Entretanto, diferenças significativas foram detectadas somente para *T. socranskii*, que teve níveis significativamente maiores no grupo Controle comparado ao SM ( $p = 0,009$ ).

Em T1, os níveis das espécies não-periodontais apresentaram um padrão semelhante ao das espécies orais entre os grupos, ou seja, a maioria foi detectada em maiores níveis no grupo Controle comparado ao grupo SM. Entretanto, somente *Neisseria* spp. ( $p = 0,011$ ) e *Peptostreptococcus anaerobius* ( $p = 0,045$ ) foram identificadas em níveis significativamente maiores no grupo Controle do que no SM. Em T2, em geral, apesar de não haver diferenças significativas entre os grupos, foi observado uma redução nos níveis das espécies não-periodontais no grupo Controle, e uma manutenção dos níveis dessas espécies no grupo SM.

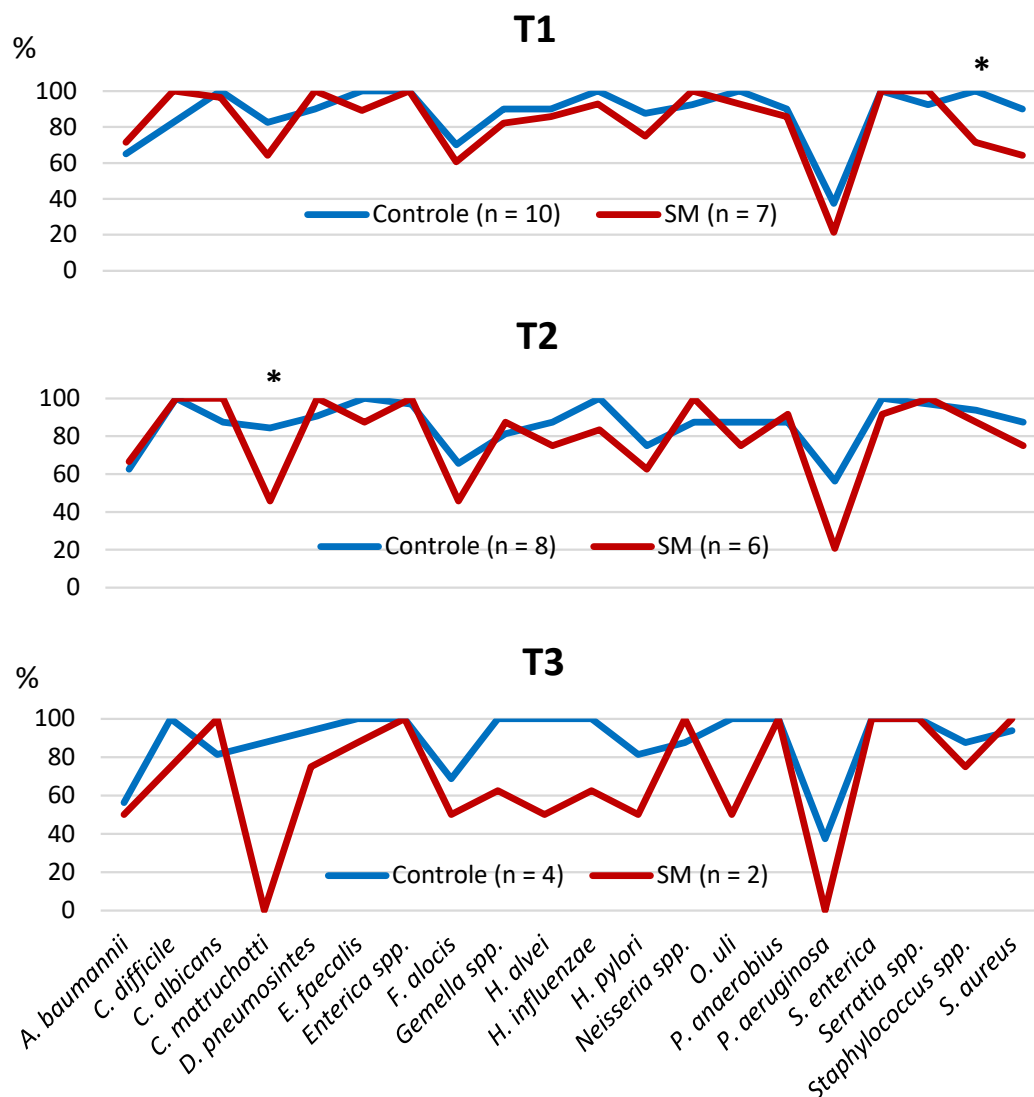
Na comparação entre T1 e T2, dentro do próprio grupo, não foram constatadas diferenças significativas entre T1 e T2 para os dois grupos quanto à frequência de detecção. Entretanto, o grupo Controle demonstrou uma redução significativa de níveis das espécies *Candida albicans* ( $p = 0,043$ ), *Enterica* spp. ( $p = 0,043$ ), *F. nucleatum* ( $p = 0,017$ ) e *Helicobacter pylori* ( $p = 0,018$ ) entre os tempos observados (Figuras 3 e 4). O grupo SM apresentou apenas um aumento significativo da espécie *P. anaerobius* entre T1 e T2 (Figura 4).

**Figura 1.** Frequência de detecção das espécies orais nos grupos estudados nos tempos experimentais.



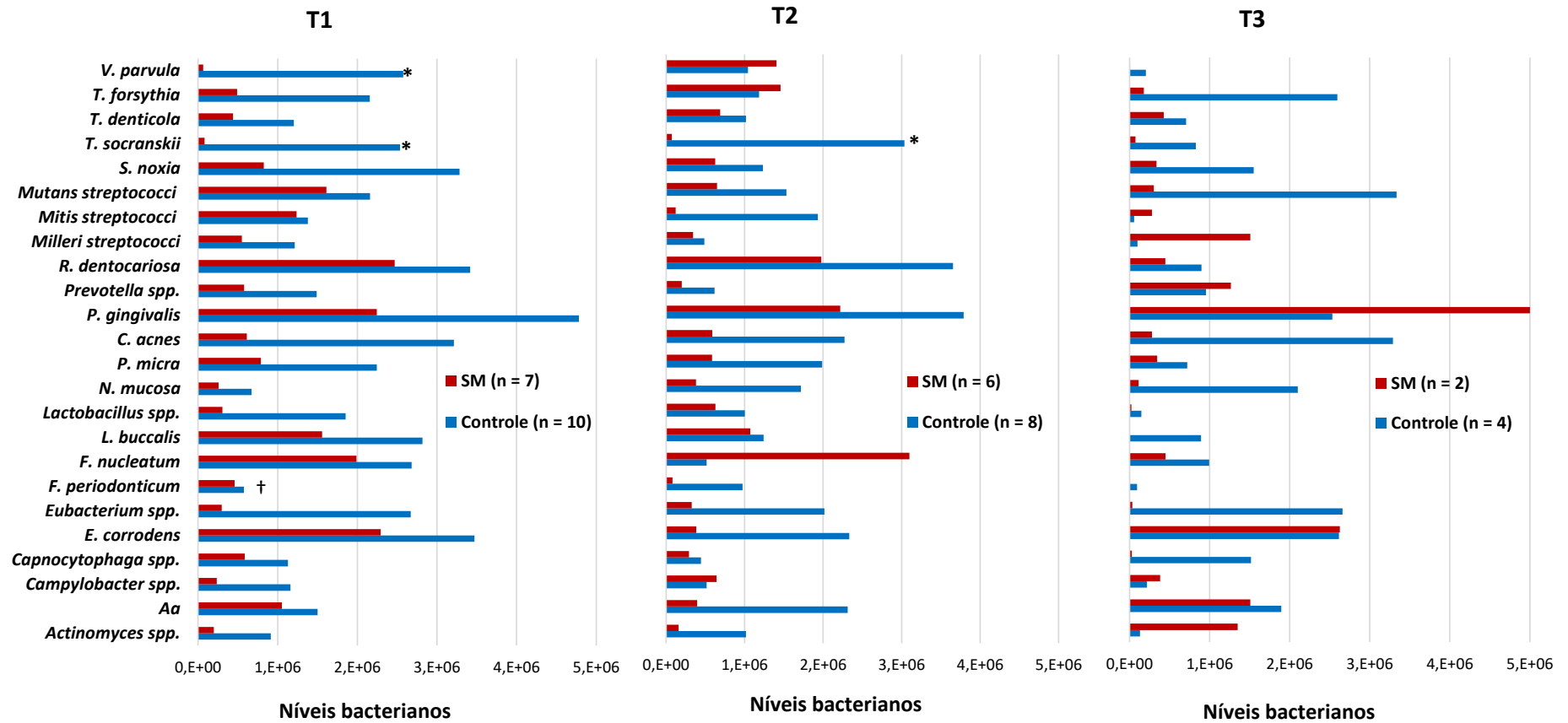
\*teste Mann-Whitney,  $p = 0,025$  entre grupos; T1: momento da instalação da prótese; T2: 30 dias com a prótese em função; T3: 60 dias com a prótese em função; SM: síndrome metabólica.

**Figura 2.** Frequência de detecção das espécies não-periodontais nos grupos estudados nos tempos experimentais.



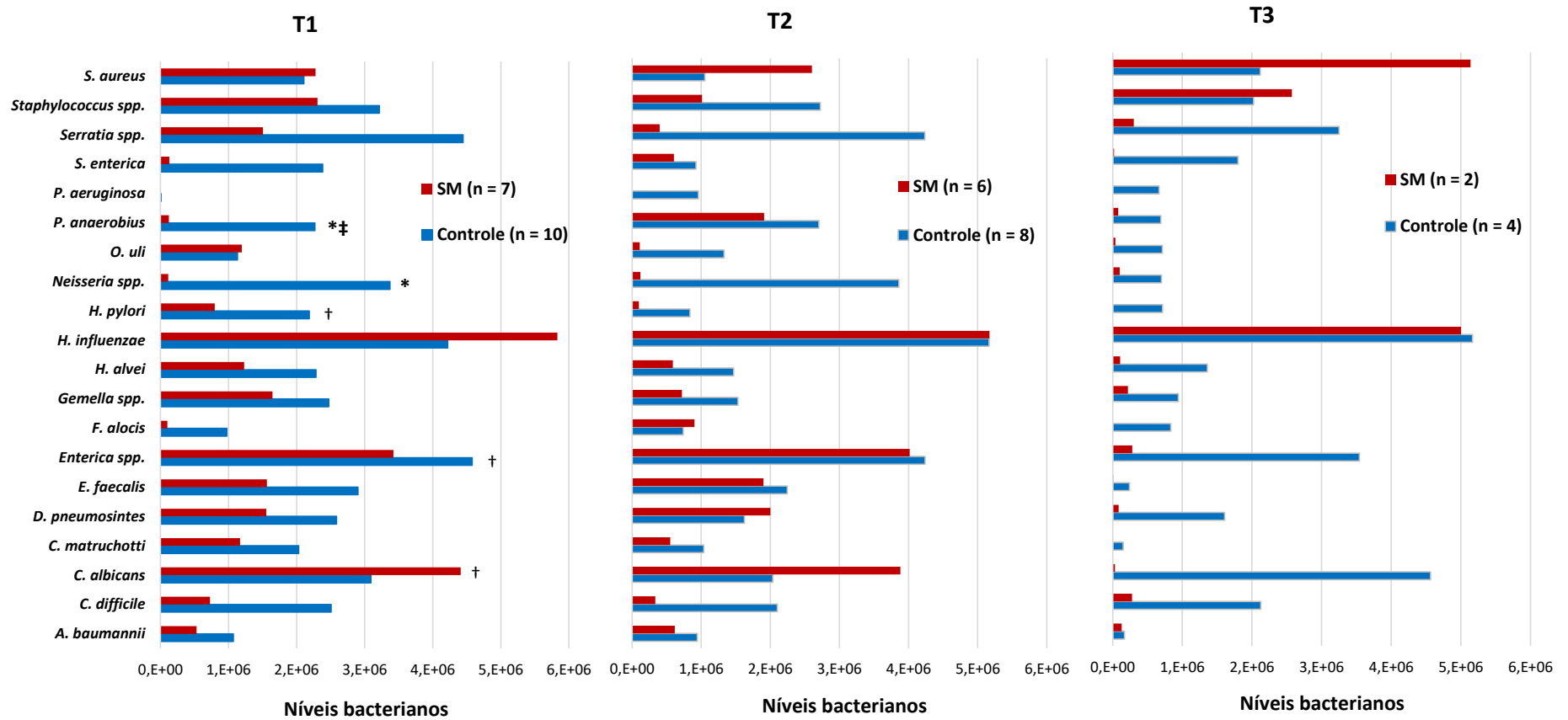
\*teste Mann-Whitney,  $p < 0,05$  entre grupos; T1: momento da instalação da prótese; T2: 30 dias com a prótese em função; T3: 60 dias com a prótese em função; SM: síndrome metabólica.

**Figura 3.** Níveis bacterianos das espécies orais nos grupos estudados nos tempos experimentais.



\*teste Mann-Whitney,  $p < 0,05$  entre grupos; † teste Wilcoxon entre T1 e T2 do grupo Controle ( $p < 0,005$ ); T1: momento da instalação da prótese; T2: 30 dias com a prótese em função; T3: 60 dias com a prótese em função; SM: síndrome metabólica.

**Figura 4.** Níveis bacterianos das espécies não-periodontais nos grupos estudados nos tempos experimentais.



\*teste Mann-Whitney,  $p < 0,05$  entre grupos; † teste Wilcoxon entre T1 e T2 do grupo Controle; ‡ teste Wilcoxon entre T1 e T2 do grupo SM; T1: momento da instalação da prótese; T2: 30 dias com a prótese em função; T3: 60 dias com a prótese em função; SM: síndrome metabólica.



Na Tabela 5, estão apresentadas as espécies bacterianas que apresentaram associação na análise de correlação bivariada com os parâmetros utilizados no diagnóstico da SM. Foi constatado que as espécies *Aa* ( $\rho = -0,669$ ;  $p = 0,006$ ), *Dialister pneumosintes* ( $\rho = -0,583$ ;  $p = 0,022$ ), *F. periodonticum* ( $\rho = -0,543$ ;  $p = 0,037$ ) e *F. nucleatum* ( $\rho = -0,709$ ;  $p = 0,003$ ) apresentaram associação negativa significativa com glicemia. Pressão arterial diastólica apresentou associação negativa significativa com *P. micra* ( $\rho = -0,587$ ;  $p = 0,021$ ). HDL-c apresentou associação negativa significativa com *Eubacterium* spp. ( $\rho = -0,730$ ;  $p = 0,002$ ), *Neisseria mucosa* ( $\rho = -0,566$ ;  $p = 0,028$ ), *P. gingivalis* ( $\rho = -0,572$  ( $p = 0,026$ ), *T. socranskii* ( $\rho = -0,613$ ;  $p = 0,015$ ) e *T. forsythia* ( $\rho = -0,571$ ;  $p = 0,026$ ). Correlações significativas positivas foram encontradas entre triglicédeos e *Olsenella uli* ( $\rho = 0,527$ ;  $p = 0,043$ ), *Rothia dentocariosa* ( $\rho = 0,515$ ;  $p = 0,049$ ) e *Mitis streptococci* ( $\rho = 0,649$ ;  $p = 0,009$ ).

**Tabela 5.** Análise de correlação entre as espécies estudadas e os componentes do diagnóstico da síndrome metabólica.

Espécies	Componentes da síndrome metabólica/ <i>rho</i> * (valor de p)			
	Glicemia	PA diastólica	HDL-c	Triglicerídeos
<i>Aa</i>	-0,669 (0,006)	-	-	-
<i>D. pneumosintes</i>	-0,583 (0,022)	-	-	-
<i>Eubacterium</i> spp.	-	-	-0,730 (0,002)	-
<i>F. periodonticum</i>	-0,543 (0,037)	-	-	-
<i>F. nucleatum</i>	-0,709 (0,003)	-	-	-
<i>N. mucosa</i>	-	-	-0,566 (0,028)	-
<i>O. uli</i>	-	-	-	0,527 (0,043)
<i>P. micra</i>	-	-0,587 (0,021)	-	-
<i>P. gingivalis</i>	-	-	-0,572 (0,026)	-
<i>R. dentocariosa</i>	-	-	-	0,515 (0,049)
<i>Mitis streptococci</i>	-	-	-	0,649 (0,009)
<i>T. socranskii</i>	-	-	-0,613 (0,015)	-
<i>T. forsythia</i>	-	-	-0,571 (0,026)	-

Outros componentes da síndrome metabólica testados, mas que não tiveram correlação com microbiota: circunferência de cintura e pressão arterial sistólica. \* *rho*: coeficiente de correlação de Spearman; PA: pressão arterial; HDL-c: proteína de alta densidade-colesterol.

## 6 DISCUSSÃO

Doenças metabólicas estão cada vez mais presentes no estilo de vida moderno devido à alimentação inadequada e ao sedentarismo. (Alberti, Eckel et al. 2009) Somando-se a isto, o envelhecimento traz alterações importantes na resposta imunológica em todos indivíduos. (Ebersole, Graves et al. 2016) Justamente, são estes indivíduos, os mais velhos, que são acometidos por perdas dentárias significantes, o que leva à necessidade de reabilitação com o uso de implantes dentários, procedimento que se torna cada vez mais rotineiro na clínica odontológica. (Beschnidt, Cacaci et al. 2018) Desta forma, o presente estudo objetivou analisar o padrão microbiológico peri-implantar a partir da instalação da prótese implanto-suportada e ao longo de 60 dias em função.

Indivíduos com SM, apesar de ainda não apresentarem doenças ditas não-comunicáveis (ex.: diabetes, hipertensão arterial), têm risco mais alto de morte e redução na expectativa de vida quando comparados a seus semelhantes sem a síndrome (Alberti, Eckel et al. 2009). Além disto, eventos vasculares e inflamatórios estão alterados em portadores de SM (Monteiro and Azevedo 2010). Existem evidências de que a obesidade impacta a susceptibilidade à periodontite, especialmente em mulheres, (Dalla Vecchia, Susin et al. 2005, Silva-Boghossian, Cesario et al. 2018). Entretanto, é importante ser destacado que dentre os critérios para definição de SM, a obesidade não é critério principal e único. (Alberti, Eckel et al. 2009) Inclusive, indivíduos com peso normal podem ser diagnosticados como sindrômicos, desde que tenham três daqueles parâmetros de definição de SM presentes. (Alberti, Eckel et al. 2009)

Estudos em periodontia indicam que existe uma associação entre SM e periodontite. Recentemente, foi observado em uma meta-análise com dados de três países (Estados Unidos, Japão e Korea), que, independentemente, do país e da forma de obtenção do diagnóstico da periodontite, houve associação positiva entre periodontite e SM. Ou seja, pessoas com SM tem mais chance de terem periodontite e vice-versa. (Gobin, Tian et al. 2020) Como os estudos disponíveis e avaliados não são longitudinais, conclusões sobre risco, causa e efeito ainda precisam ser realizados. Quanto a sua relação com implantes dentários e doença peri-implantar, os achados clínicos são ainda insipientes.

Entretanto, um estudo de 2019 demonstra que existe maior prevalência de doença peri-implantar em indivíduos com SM. (Papi, Di Murro et al. 2019) Imagina-se, portanto, que a doença peri-implantar se assemelhe à periodontal nos indivíduos com SM. Em relação à osseointegração, foi demonstrado em modelo animal que desequilíbrio metabólico induzido nos animais, ou seja, obesidade, diabetes e SM, levou a redução significativa no torque de instalação e na formação óssea ao redor dos implantes quando comparado aos animais metabolicamente saudáveis. (Coelho, Pippenger et al. 2018) Resultado semelhante foi encontrado em um estudo clínico que instalou um protótipo de implante dental em indivíduos metabolicamente saudáveis comparados a metabolicamente comprometidos. Naquele estudo foi identificado que o porcentual de fração de área óssea ocupada foi maior no grupo controle comparado aos pacientes metabolicamente comprometidos. (Granato, Bergamo et al. 2020) Por outro lado, quanto ao torque de inserção, à análise de ressonância de frequência e ao porcentual de contato osso-implante, não foram identificadas diferenças entre os grupos.

No presente estudo, poucas diferenças nas frequências de detecção e nos níveis bacterianos foram observadas. Interessantemente, o grupo Controle demonstrou uma quantidade maior das espécies estudadas, tanto de patógenos como *T. socranskii* e *F. periodonticum*, quanto de espécie reconhecida como “benéfica”, a *V. parvula*. Embora *T. socranskii* não agrupe em nenhum dos complexos descritos por Socransky et al., (Socransky, Haffajee et al. 1998) é um treponema que tem capacidade de invasão tecidual e estímulo à resposta inflamatória. Já a espécie *F. periodonticum* está classificada dentro do complexo laranja, e como descrito na literatura, as espécies deste complexo servem como um estágio intermediário ou “ponte” para a instalação de espécies tardias e mais patogênicas como os membros do complexo vermelho. (Kolenbrander, Palmer et al. 2006) Interessantemente, *F. periodonticum* diminuiu significativamente no T2 em relação ao T1 no grupo Controle. Além dessas espécies consideradas periodontais, foram incluídas espécies que normalmente não são associadas à etiopatogênese das doenças periodontais. É justificado a investigação destas espécies no presente estudo porque muitas delas são implicadas em infecções hospitalares, doenças sistêmicas ou mesmo são consideradas superinfectantes. (Souto, Silva-

Boghossian et al. 2014) Dentre estas espécies, podem ser destacadas *P. anaerobius* e *Neisseria* que foram significativamente mais elevadas no grupo Controle. *Peptostreptococcus* são cocos anaeróbios gram-positivos que podem ser encontrados em abscessos profundos em diferentes órgãos, assim como em sepse obstétrica e ginecológica. Além disto, podem ser associados com infecções orais. Em particular, o *P. anaerobius* tem sido associado com resistência a beta lactâmicos de amplo espectro.(Murdoch 1998) Já as espécies estudadas e grupadas na sonda *Neisseria*, embora muitas delas geralmente associadas com outras regiões do corpo, como a *Neisseria gonorrhoeae*, podem estar presentes na cavidade oral como colonizadoras iniciais e, portanto, associadas à saúde. (Kolenbrander, Palmer et al. 2006, Sanz, Beighton et al. 2017) No grupo Controle, novamente foi observado uma redução na quantidade de bactérias entre T1 e T2, que foram *H. pylori*, *Enterica* spp. e *C. albicans*. Poderia se imaginar que houve uma melhora do controle de biofilme na cavidade bucal destes indivíduos entre os períodos observados. Porém, todos os implantes apresentavam biofilme visível em todos os tempos de avaliação. O que realmente poderia ter acontecido seria uma redução nos níveis bacterianos devido às mudanças no microambiente, pois alguns pacientes possuíam próteses removíveis ou algum dente ainda em boca que poderiam contribuir como um reservatório bacteriano. Além disto, como os pacientes eram edêntulos, não houve a possibilidade de saber quais deles tinha história de periodontite.

Curiosamente, a análise de correlação, que explorou a relação das espécies estudadas e os critérios para definição de SM, demonstrou que patógenos como *Aa*, *F. periodonticum* e *F. nucleatum* associaram negativamente com glicemia. Em um estudo com diabéticos com periodontite, foi observado que a microbiota nestes indivíduos é pior, ou seja, com níveis elevados de patógenos e níveis diminuídos de espécies benéficas, quando se compara com pacientes com periodontite, mas sem diabetes. (Silva-Boghossian, Orrico et al. 2014) Outras associações negativas que merecem destaque foram identificadas no presente estudo entre HDL-c e os patógenos *P. gingivalis*, *T. socranskii* e *T. forsythia*. Este achado está em consonância com estudos que mostram que indivíduos com dislipidemia, que incluiu níveis mais baixos de HDL, apresentam mais prevalência e pior grau de periodontite.

(Jepsen, Suvan et al. 2020, Teixeira, Marin-Leon et al. 2020) Em um estudo brasileiro, foi demonstrado que quanto mais velho o indivíduo maior impacto a dislipidemia tinha sobre graus avançados de periodontite.(Teixeira, Marin-Leon et al. 2020)

A técnica de avaliação da microbiota peri-implantar empregada no presente estudo, “checkerboard DNA-DNA hybridization”, foi criada e descrita por Socransky et al.(Socransky, Smith et al. 1994) É um marco significativo para o estudo microbiológico de microbiotas complexas como os biofilmes orais. O uso de técnicas de biologia molecular, como o “checkerboard”, dispensam passos de técnicas tradicionais de cultura. A amostra utiliza todo o DNA genômico da amostra. Portanto, um viés importante é evitado nesta técnica, pois não há necessidade de diluições ou ampliações. Procedimentos, inclusive, fundamentais nas técnicas de sequenciamento do fragmento bacteriano 16S ribossomal, por exemplo, no qual uma pequena parte da amostra é amplificada por reação em cadeia da polimerase.(Socransky, Haffajee et al. 2004) Além disto, no sequenciamento não há a possibilidade de se obter a quantificação das bactérias encontradas na amostra. No caso do “checkerboard” é possível se chegar ao nível da espécie, o que é extremamente importante nos estudos em periodontia.(Socransky, Haffajee et al. 2004) O objetivo da presente avaliação foi estudar um grupo representativo de espécies que se sabe que fazem parte dos quadros de saúde/ doença periodontal.(Socransky, Haffajee et al. 1998) Obviamente, existem limitações deste método, como a não detecção de contagens bacterianas abaixo de  $10^4$  células, ou mesmo contagens superiores a  $10^7$  células podem ser subestimadas.

Devido a fatores já mencionados acima sobre o envelhecimento e a presença de SM ou outras complicações metabólicas, o tamanho amostral deste estudo foi bastante influenciado pela dificuldade de se obter indivíduos que se enquadrassem nos critérios de inclusão. Além disto, infelizmente, houve a perda de seguimento de indivíduos nos dois grupos, o que impactou decisivamente na avaliação de 60 dias. A perda dos indivíduos ao longo do tempo se justifica por dois aspectos importantes. Primeiro, a dificuldade financeira de mobilidade destes indivíduos até a universidade, que demanda, além do custo do transporte, despesas com alimentação. Segundo, pelo

relatado por telefone, o grau de satisfação e a ausência de problemas com as próteses instaladas foi um motivo importante do não comparecimento dos pacientes. Uma vez que estavam se sentindo bem com a reabilitação, decidiram que não havia a necessidade de comparecer à instituição. Infelizmente, estes dois aspectos fogem ao controle dos pesquisadores. De uma maneira geral, pode-se dizer que os resultados microbiológicos, apesar das diferenças significativas encontradas, são inconclusivos sobre a microbiota peri-implantar em pacientes com SM e um risco aumentado para o desenvolvimento de doença peri-implantar ao longo do tempo. No entanto, deve-se enfatizar que houve aumento nos índices de sangramento a sondagem ao longo do tempo somente no grupo SM, o que está indicando um aumento na extensão da inflamação. Frente a estes achados, deve-se orientar os pacientes com SM a persistirem em um controle periodontal/ peri-implantar frequente e permanente.

## **7 Conclusão**

Os achados do estudo, que avaliou a microbiota peri-implantar até 60 dias após a instalação de prótese sobre implantes em pacientes edêntulos, demonstraram não existir diferenças significativas para a maioria das espécies avaliadas, tanto para a frequência de detecção quanto para os níveis bacterianos. Entretanto, alguns patógenos periodontais apresentaram associação a componentes da síndrome metabólica.



## 8 Referências bibliográficas

Abraham, C. M. (2014). "A brief historical perspective on dental implants, their surface coatings and treatments." Open Dent J **8**: 50-55.

Al-Ahmad, A., M. Wiedmann-Al-Ahmad, J. Faust, M. Bachle, M. Follo, M. Wolkewitz, C. Hannig, E. Hellwig, C. Carvalho and R. Kohal (2010). "Biofilm formation and composition on different implant materials in vivo." J Biomed Mater Res B Appl Biomater **95**(1): 101-109.

Alberti, K. G., R. H. Eckel, S. M. Grundy, P. Z. Zimmet, J. I. Cleeman, K. A. Donato, J. C. Fruchart, W. P. James, C. M. Loria, S. C. Smith, Jr., E. International Diabetes Federation Task Force on, Prevention, L. National Heart, I. Blood, A. American Heart, F. World Heart, S. International Atherosclerosis and O. International Association for the Study of (2009). "Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity." Circulation **120**(16): 1640-1645.

Alvim-Pereira, F., C. C. Montes, G. Thome, M. Olandoski and P. C. Trevilatto (2008). "Analysis of association of clinical aspects and vitamin D receptor gene polymorphism with dental implant loss." Clin Oral Implants Res **19**(8): 786-795.

Araujo, M. G. and J. Lindhe (2018). "Peri-implant health." J Periodontol **89 Suppl 1**: S249-S256.

Ashley, E. T., L. L. Covington, B. G. Bishop and L. G. Breault (2003). "Ailing and failing endosseous dental implants: a literature review." J Contemp Dent Pract **4**(2): 35-50.

Ata-Ali, J., M. E. Candel-Marti, A. J. Flichy-Fernandez, D. Penarrocha-Oltra, J. F. Balaguer-Martinez and M. Penarrocha Diago (2011). "Peri-implantitis: associated microbiota and treatment." Med Oral Patol Oral Cir Bucal **16**(7): e937-943.

Atsuta, I., Y. Ayukawa, R. Kondo, W. Oshiro, Y. Matsuura, A. Furuhashi, Y. Tsukiyama and K. Koyano (2016). "Soft tissue sealing around dental implants based on histological interpretation." J Prosthodont Res **60**(1): 3-11.

Badihi Hauslich, L., M. N. Sela, D. Steinberg, G. Rosen and D. Kohavi (2013). "The adhesion of oral bacteria to modified titanium surfaces: role of plasma proteins and electrostatic forces." Clin Oral Implants Res **24 Suppl A100**: 49-56.

Balic, A. (2018). "Biology Explaining Tooth Repair and Regeneration: A Mini-Review." Gerontology **64**(4): 382-388.

Beschnidt, S. M., C. Cacaci, K. Dedeoglu, D. Hildebrand, H. Hulla, G. Iglhaut, G. Krennmair, M. Schlee, P. Sipos, A. Stricker and K. L. Ackermann (2018). "Implant success and survival rates in daily dental practice: 5-year results of a non-interventional study using CAMLOG SCREW-LINE implants with or without platform-switching abutments." Int J Implant Dent **4**(1): 33.

Bourgeois, D., M. Bravo, J. C. Llodra, C. Inquimbert, S. Viennot, C. Dussart and F. Carrouel (2019). "Calibrated interdental brushing for the prevention of periodontal pathogens infection in young adults - a randomized controlled clinical trial." Sci Rep **9**(1): 15127.

Boutens, L., G. J. Hooiveld, S. Dhingra, R. A. Cramer, M. G. Netea and R. Stienstra (2018). "Unique metabolic activation of adipose tissue macrophages in obesity promotes inflammatory responses." Diabetologia **61**(4): 942-953.

Buser, D., T. von Arx, C. ten Bruggenkate and D. Weingart (2000). "Basic surgical principles with ITI implants." Clin Oral Implants Res **11 Suppl 1**: 59-68.

Camelo-Castillo, A. J., A. Mira, A. Pico, L. Nibali, B. Henderson, N. Donos and I. Tomas (2015). "Subgingival microbiota in health compared to periodontitis and the influence of smoking." Front Microbiol **6**: 119.

Canullo, L., S. Radovanovic, B. Delibasic, J. A. Blaya, D. Penarrocha and M. Rakic (2017). "The predictive value of microbiological findings on teeth, internal and external implant portions in clinical decision making." Clin Oral Implants Res **28**(5): 512-519.

Carrouel, F., S. Viennot, J. Santamaria, P. Veber and D. Bourgeois (2016). "Quantitative Molecular Detection of 19 Major Pathogens in the Interdental Biofilm of Periodontally Healthy Young Adults." Front Microbiol **7**: 840.

Casado, P. L., M. C. Pereira, M. E. Duarte and J. M. Granjeiro (2013). "History of chronic periodontitis is a high risk indicator for peri-implant disease." Braz Dent J **24**(2): 136-141.

Charalampakis, G. and G. N. Belibasakis (2015). "Microbiome of peri-implant infections: lessons from conventional, molecular and metagenomic analyses." Virulence **6**(3): 183-187.

Chen, H., N. Liu, X. Xu, X. Qu and E. Lu (2013). "Smoking, radiotherapy, diabetes and osteoporosis as risk factors for dental implant failure: a meta-analysis." PLoS One **8**(8): e71955.

Cheng, L., H. Y. Yu, Y. Wu, C. Y. Bao, B. C. Yang, Y. Man, Y. Sun, X. L. Yan and X. D. Zhou (2019). "[A review of peri-implant microbiology]." Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi **37**(1): 7-12.

Coelho, P. G., B. Pippenger, N. Tovar, S. J. Koopmans, N. M. Plana, D. T. Graves, S. Engebretson, H. M. M. van Beusekom, P. Oliveira and M. Dard (2018). "Effect of Obesity or Metabolic Syndrome and Diabetes on Osseointegration of Dental Implants in a Miniature Swine Model: A Pilot Study." J Oral Maxillofac Surg **76**(8): 1677-1687.

Collaert, B. and H. De Bruyn (2008). "Immediate functional loading of TiOblast dental implants in full-arch edentulous maxillae: a 3-year prospective study." Clin Oral Implants Res **19**(12): 1254-1260.

Colombo, A. P., R. P. Teles, M. C. Torres, W. Rosalem, M. C. Mendes, R. M. Souto and M. Uzeda (2005). "Effects of non-surgical mechanical therapy on the subgingival microbiota of Brazilians with untreated chronic periodontitis: 9-month results." J Periodontol **76**(5): 778-784.

Colombo, M., C. Mangano, E. Mijiritsky, M. Krebs, U. Hauschild and T. Fortin (2017). "Clinical applications and effectiveness of guided implant surgery: a critical review based on randomized controlled trials." BMC Oral Health **17**(1): 150.

Cosgarea, R., A. Sculean, J. A. Shibli and G. E. Salvi (2019). "Prevalence of peri-implant diseases - a critical review on the current evidence." Braz Oral Res **33**(suppl 1): e063.

Crewe, C., Y. A. An and P. E. Scherer (2017). "The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis." J Clin Invest **127**(1): 74-82.

Dalla Vecchia, C. F., C. Susin, C. K. Rosing, R. V. Oppermann and J. M. Albandar (2005). "Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults." J Periodontol **76**(10): 1721-1728.

Derks, J. and C. Tomasi (2015). "Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology." J Clin Periodontol **42 Suppl 16**: S158-171.

Dewhirst, F. E., T. Chen, J. Izard, B. J. Paster, A. C. Tanner, W. H. Yu, A. Lakshmanan and W. G. Wade (2010). "The human oral microbiome." J Bacteriol **192**(19): 5002-5017.

Ebersole, J. L., C. L. Graves, O. A. Gonzalez, D. Dawson, 3rd, L. A. Morford, P. E. Huja, J. K. Hartsfield, Jr., S. S. Huja, S. Pandruvada and S. M. Wallek (2016). "Aging, inflammation, immunity and periodontal disease." Periodontol 2000 **72**(1): 54-75.

Esposito, M., M. G. Grusovin and H. V. Worthington (2012). "Interventions for replacing missing teeth: treatment of peri-implantitis." Cochrane Database Syst Rev **1**: CD004970.

Felix, N. D. C. and M. Nobrega (2019). "Metabolic Syndrome: conceptual analysis in the nursing context." Rev Lat Am Enfermagem **27**: e3154.

Frizzera, F., G. Oliveira, J. A. Shibli, K. C. Moraes, E. B. Marcantonio and E. Marcantonio Junior (2019). "Treatment of peri-implant soft tissue defects: a narrative review." Braz Oral Res **33**(suppl 1): e073.

Gaetti-Jardim, E. C., J. F. Santiago-Junior, M. C. Goiato, E. P. Pellizer, O. Magro-Filho and E. G. Jardim Junior (2011). "Dental implants in patients with osteoporosis: a clinical reality?" J Craniofac Surg **22**(3): 1111-1113.

Gobin, R., D. Tian, Q. Liu and J. Wang (2020). "Periodontal Diseases and the Risk of Metabolic Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis." Front Endocrinol (Lausanne) **11**: 336.

Granato, R., E. T. P. Bergamo, L. Witek, E. A. Bonfante, C. Marin, M. Greenberg, G. Kurgansky and P. G. Coelho (2020). "Clinical, histological, and nanomechanical parameters of implants placed in healthy and metabolically compromised patients." J Dent **100**: 103436.

Hotchkiss, K. M., G. B. Reddy, S. L. Hyzy, Z. Schwartz, B. D. Boyan and R. Olivares-Navarrete (2016). "Titanium surface characteristics, including

topography and wettability, alter macrophage activation." Acta Biomater **31**: 425-434.

Ivanovski, S. and R. Lee (2018). "Comparison of peri-implant and periodontal marginal soft tissues in health and disease." Periodontol 2000 **76**(1): 116-130.

Jepsen, S., J. Suvan and J. Deschner (2020). "The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity." Periodontol 2000 **83**(1): 125-153.

Katagiri, M. (1989). "[Dental implants. History and tissue reactions of implants]." Shigaku **77**(SPEC): 1152-1161.

Kaye, E. K., N. Chen, H. J. Cabral, P. Vokonas and R. I. Garcia (2016). "Metabolic Syndrome and Periodontal Disease Progression in Men." J Dent Res **95**(7): 822-828.

Khammissa, R. A., L. Feller, R. Meyerov and J. Lemmer (2012). "Peri-implant mucositis and peri-implantitis: clinical and histopathological characteristics and treatment." SADJ **67**(3): 122, 124-126.

Klinge, B., A. Gustafsson and T. Berglundh (2002). "A systematic review of the effect of anti-infective therapy in the treatment of peri-implantitis." J Clin Periodontol **29 Suppl 3**: 213-225; discussion 232-213.

Kohavi, D., A. Klinger, D. Steinberg, E. Mann and N. M. Sela (1997). "alpha-Amylase and salivary albumin adsorption onto titanium, enamel and dentin: an in vivo study." Biomaterials **18**(13): 903-906.

Kolenbrander, P. E., R. J. Palmer, Jr., A. H. Rickard, N. S. Jakubovics, N. I. Chalmers and P. I. Diaz (2006). "Bacterial interactions and successions during plaque development." Periodontol 2000 **42**: 47-79.

Koyanagi, T., M. Sakamoto, Y. Takeuchi, M. Ohkuma and Y. Izumi (2010). "Analysis of microbiota associated with peri-implantitis using 16S rRNA gene clone library." J Oral Microbiol **2**.

Kriebel, K., C. Hieke, B. Muller-Hilke, M. Nakata and B. Kreikemeyer (2018). "Oral Biofilms from Symbiotic to Pathogenic Interactions and Associated Disease -Connection of Periodontitis and Rheumatic Arthritis by Peptidylarginine Deiminase." Front Microbiol **9**: 53.

Liu, J., J. Ruan, M. D. Weir, K. Ren, A. Schneider, P. Wang, T. W. Oates, X. Chang and H. H. K. Xu (2019). "Periodontal Bone-Ligament-Cementum Regeneration via Scaffolds and Stem Cells." Cells **8**(6).

Manea, A., S. Bran, C. Dinu, H. Rotaru, I. Barbur, B. Crisan, G. Armenacea, F. Onisor, M. Lazar, D. Ostas, M. Baciut, S. Vacaras, I. Mitre, L. Crisan, O. Muresan, R. Roman and G. Baciut (2019). "Principles of biomechanics in oral implantology." Med Pharm Rep **92**(Suppl No 3): S14-S19.

Marsh, P. D. (2018). "In Sickness and in Health-What Does the Oral Microbiome Mean to Us? An Ecological Perspective." Adv Dent Res **29**(1): 60-65.

Mazzucchetti, L., P. P. Galvao, M. L. Tsutsui, K. M. Santos, D. A. Rodrigues, S. B. Mendonca and S. G. Gimeno (2014). "Incidence of metabolic syndrome and related diseases in the Khisedje indigenous people of the Xingu, Central Brazil, from 1999-2000 to 2010-2011." Cad Saude Publica **30**(11): 2357-2367.

Meza Mauricio, J., T. S. Miranda, M. L. Almeida, H. D. Silva, L. C. Figueiredo and P. M. Duarte (2019). "An umbrella review on the effects of diabetes on implant failure and peri-implant diseases." Braz Oral Res **33**(suppl 1): e070.

Mombelli, A. and F. Decaillet (2011). "The characteristics of biofilms in peri-implant disease." J Clin Periodontol **38 Suppl 11**: 203-213.

Monteiro, R. and I. Azevedo (2010). "Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome." Mediators Inflamm **2010**.

Murdoch, D. A. (1998). "Gram-positive anaerobic cocci." Clin Microbiol Rev **11**(1): 81-120.

Murray, P. A., D. G. Kern and J. R. Winkler (1988). "Identification of a galactose-binding lectin on *Fusobacterium nucleatum* FN-2." Infect Immun **56**(5): 1314-1319.

Nandal, S., P. Ghalaut and H. Shekhawat (2014). "A radiological evaluation of marginal bone around dental implants: An in-vivo study." Natl J Maxillofac Surg **5**(2): 126-137.

Padial-Molina, M., J. Lopez-Martinez, F. O'Valle and P. Galindo-Moreno (2016). "Microbial Profiles and Detection Techniques in Peri-Implant Diseases: a Systematic Review." J Oral Maxillofac Res **7**(3): e10.

Papi, P., B. Di Murro, N. Pranno, V. Bisogni, V. Saracino, C. Letizia, A. Polimeni and G. Pompa (2019). "Prevalence of peri-implant diseases among an Italian population of patients with metabolic syndrome: A cross-sectional study." J Periodontol **90**(12): 1374-1382.

Park, S. M., M. K. Lim, K. W. Jung, S. A. Shin, K. Y. Yoo, Y. H. Yun and B. Y. Huh (2007). "Prediagnosis smoking, obesity, insulin resistance, and second primary cancer risk in male cancer survivors: National Health Insurance Corporation Study." J Clin Oncol **25**(30): 4835-4843.

Persson, G. R. and S. Renvert (2014). "Cluster of bacteria associated with peri-implantitis." Clin Implant Dent Relat Res **16**(6): 783-793.

Pjetursson, B. E. and K. Heimisdottir (2018). "Dental implants - are they better than natural teeth?" Eur J Oral Sci **126 Suppl 1**: 81-87.

Renvert, S. and I. Polyzois (2015). "Risk indicators for peri-implant mucositis: a systematic literature review." J Clin Periodontol **42 Suppl 16**: S172-186.

Renvert, S. and M. Quirynen (2015). "Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review." Clin Oral Implants Res **26 Suppl 11**: 15-44.

Renvert, S., A. M. Roos-Jansaker and N. Claffey (2008). "Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a literature review." J Clin Periodontol **35**(8 Suppl): 305-315.

Rosenberg, E. S., J. P. Torosian and J. Slots (1991). "Microbial differences in 2 clinically distinct types of failures of osseointegrated implants." Clin Oral Implants Res **2**(3): 135-144.

Rosing, C. K., T. Fiorini, A. N. Haas, F. Muniz, R. V. Oppermann and C. Susin (2019). "The impact of maintenance on peri-implant health." Braz Oral Res **33**(suppl 1): e074.

Santareno, S., J. Cerqueira, J. Portugues, J. Cruz, R. Ramalho and C. Guimaraes (2008). "[The role of adipose tissue and macrophages in chronic inflammation associated with obesity: clinical implications]." Acta Med Port **21**(5): 489-496.

Sanz-Martin, I., J. Doolittle-Hall, R. P. Teles, M. Patel, G. N. Belibasakis, C. H. F. Hammerle, R. E. Jung and F. R. F. Teles (2017). "Exploring the microbiome of healthy and diseased peri-implant sites using Illumina sequencing." J Clin Periodontol **44**(12): 1274-1284.

Sanz, M., J. Alandez, P. Lazaro, J. L. Calvo, M. Quirynen and D. van Steenberghe (1991). "Histo-pathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Branemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns." Clin Oral Implants Res **2**(3): 128-134.

Sanz, M., D. Beighton, M. A. Curtis, J. A. Cury, I. Dige, H. Dommisch, R. Ellwood, R. A. Giacaman, D. Herrera, M. C. Herzberg, E. Kononen, P. D. Marsh, J. Meyle, A. Mira, A. Molina, A. Mombelli, M. Quirynen, E. C. Reynolds, L. Shapira and E. Zaura (2017). "Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease." J Clin Periodontol **44 Suppl 18**: S5-S11.

Schminke, B., F. Vom Orde, R. Gruber, H. Schliephake, R. Burgers and N. Miosge (2015). "The pathology of bone tissue during peri-implantitis." J Dent Res **94**(2): 354-361.

Schwarz, F., K. Bieling, M. Bonsmann, T. Latz and J. Becker (2006). "Nonsurgical treatment of moderate and advanced periimplantitis lesions: a controlled clinical study." Clin Oral Investig **10**(4): 279-288.

Silva-Boghossian, C. M., P. C. Cesario, A. T. T. Leao and A. P. V. Colombo (2018). "Subgingival microbial profile of obese women with periodontal disease." J Periodontol **89**(2): 186-194.

Silva-Boghossian, C. M., S. R. Orrico, D. Goncalves, F. O. Correa and A. P. Colombo (2014). "Microbiological changes after periodontal therapy in diabetic patients with inadequate metabolic control." Braz Oral Res **28**.

Smeets, R., A. Henningsen, O. Jung, M. Heiland, C. Hammacher and J. M. Stein (2014). "Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis--a review." Head Face Med **10**: 34.

Smeets, R., B. Stadlinger, F. Schwarz, B. Beck-Broichsitter, O. Jung, C. Precht, F. Kloss, A. Grobe, M. Heiland and T. Ebker (2016). "Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration." Biomed Res Int **2016**: 6285620.

Smith, P. C., C. Martinez, J. Martinez and C. A. McCulloch (2019). "Role of Fibroblast Populations in Periodontal Wound Healing and Tissue Remodeling." Front Physiol **10**: 270.



Socransky, S. S., A. D. Haffajee, M. A. Cugini, C. Smith and R. L. Kent, Jr. (1998). "Microbial complexes in subgingival plaque." J Clin Periodontol **25**(2): 134-144.

Socransky, S. S., A. D. Haffajee, C. Smith, L. Martin, J. A. Haffajee, N. G. Uzel and J. M. Goodson (2004). "Use of checkerboard DNA-DNA hybridization to study complex microbial ecosystems." Oral Microbiol Immunol **19**(6): 352-362.

Socransky, S. S., C. Smith, L. Martin, B. J. Paster, F. E. Dewhirst and A. E. Levin (1994). "'Checkerboard' DNA-DNA hybridization." Biotechniques **17**(4): 788-792.

Song, I. S., K. Han, Y. M. Park, S. Ji, S. H. Jun, J. J. Ryu and J. B. Park (2016). "Severe Periodontitis Is Associated with Insulin Resistance in Non-abdominal Obese Adults." J Clin Endocrinol Metab **101**(11): 4251-4259.

Souto, R., C. M. Silva-Boghossian and A. P. Colombo (2014). "Prevalence of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. in subgingival biofilm and saliva of subjects with chronic periodontal infection." Braz J Microbiol **45**(2): 495-501.

Srivastava, M. C., R. Srivastava, P. K. Verma and A. Gautam (2019). "Metabolic syndrome and periodontal disease: An overview for physicians." J Family Med Prim Care **8**(11): 3492-3495.

Steinberg, D., A. Klinger, D. Kohavi and M. N. Sela (1995). "Adsorption of human salivary proteins to titanium powder. I. Adsorption of human salivary albumin." Biomaterials **16**(17): 1339-1343.

Suzuki, N., M. Yoneda and T. Hirofujii (2013). "Mixed red-complex bacterial infection in periodontitis." Int J Dent **2013**: 587279.

Takamiya, A. S., M. C. Goiato and H. Gennari Filho (2014). "Effect of smoking on the survival of dental implants." Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub **158**(4): 650-653.

Teixeira, F. C. F., L. Marin-Leon, E. P. Gomes, A. M. N. Pedraza, A. D. C. Pereira and P. Francisco (2020). "Relationship between periodontitis and subclinical risk indicators for chronic non-communicable diseases." Braz Oral Res **34**: e058.

Valente, N. A. and S. Andreana (2016). "Peri-implant disease: what we know and what we need to know." J Periodontal Implant Sci **46**(3): 136-151.

Vervaeke, S., B. Collaert, S. Vandeweghe, J. Cosyn, E. Deschepper and H. De Bruyn (2012). "The effect of smoking on survival and bone loss of implants with a fluoride-modified surface: a 2-year retrospective analysis of 1106 implants placed in daily practice." Clin Oral Implants Res **23**(6): 758-766.

Wakoh, M., T. Harada, T. Otonari, M. Otonari-Yamamoto, M. Ohkubo, Y. Kousuge, N. Kobayashi, S. Mizuta, H. Kitagawa and T. Sano (2006). "Reliability of linear distance measurement for dental implant length with standardized periapical radiographs." Bull Tokyo Dent Coll **47**(3): 105-115.

Windael, S., S. Vervaeke, S. De Buyser, H. De Bruyn and B. Collaert (2020). "The Long-Term Effect of Smoking on 10 Years' Survival and Success of Dental Implants: A Prospective Analysis of 453 Implants in a Non-University Setting." J Clin Med **9**(4).

Wu, Y. Y., E. Xiao and D. T. Graves (2015). "Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease." Int J Oral Sci **7**(2): 63-72.

Yoon, V., N. M. Maalouf and K. Sakhaee (2012). "The effects of smoking on bone metabolism." Osteoporos Int **23**(8): 2081-2092.

Zarb, G. A., A. Schmitt and G. Baker (1987). "Tissue-integrated prostheses: osseointegration research in Toronto." Int J Periodontics Restorative Dent **7**(1): 8-35.

## Anexo

UNIVERSIDADE DO GRANDE  
RIO PROFESSOR JOSÉ DE  
SOUZA HERDY - UNIGRANRIO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação de parâmetros clínicos e biológicos da osseointegração e manutenção de implantes dentários em pacientes com alterações metabólicas

**Pesquisador:** Felipe Pimentel Pinheiro

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 70214017.0.0000.5283

**Instituição Proponente:** "Universidade do Grande Rio ""Professor José de Souza Herdy"" -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.160.830

#### Apresentação do Projeto:

Estudo clínico controlado de caráter qualitativo e quantitativo.

A amostra inicial será constituída de 24 pacientes, divididos em dois grupos de acordo com presença ou não da Síndrome Metabólica, advindos das

clínicas de Odontologia da Universidade Unigranrio. Para seleção da amostra serão considerados os seguintes critérios de inclusão: (1) mandíbula (maxilar inferior) edêntula para instalação de implantes osseointegráveis e próteses fixas tipo protocolo; (2) altura óssea de 10 mm, no mínimo; (3) espessura óssea cervical mínima de 5 mm; (4) idade mínima de 35 anos de ambos os sexos; (5) maxilar superior com dentes naturais ou qualquer tipo de prótese; (6) Para o grupo com Síndrome Metabólica pacientes que apresentem pelo menos 3 das características que definem a patologia( Circunferência abdominal maior que 90cm, triglicédeos acima de 150 mg/dl,

HDL colesterol acima de 40 mg/dl, Pressão arterial acima de 130mmhg ou 85mmhg, glicemia em jejum acima de 100mg/dl, (7) pacientes que

tenham assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo 1). Serão estabelecidos os seguintes critérios de exclusão: (1) história de alcoolismo; (2) fumantes; (3) usuários de drogas ilícitas; (4) cardiopatas descompensados; (5) diabéticos descompensados (6) ausência de altura e espessura óssea suficiente; (7) áreas enxertadas(enxertos ósseos); (8)

**Endereço:** Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160  
**Bairro:** 25 de Agosto **CEP:** 25.071-202  
**UF:** RJ **Município:** DUQUE DE CAXIAS  
**Telefone:** (21)2672-7733 **Fax:** (21)2672-7733 **E-mail:** cep@unigranrio.com.br

Continuação do Parecer: 2.160.830

pacientes irradiados; (9) pacientes que se submeteram a tratamento com esteróides por longo período ou usuários de bisfosfonatos. No grupo controle (n=12), 12 pacientes sem Síndrome Metabólica serão reabilitados com implantes dentários e próteses fixa metaloplásticas do tipo protocolo. E no grupo experimental (n=12), 12 pacientes com a Síndrome Metabólica também reabilitados com implantes dentários e próteses fixa metaloplásticas do tipo protocolo.

#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo Primário:

O objetivo deste estudo clínico, randomizado e controlado será a avaliação da osseointegração (cicatrização) e manutenção de implantes dentários em pacientes que apresentam Síndrome Metabólica (grupo experimental) e em pacientes que não apresentam esta situação (grupo controle).

##### Objetivo Secundário:

1) Estabelecer taxa de sucesso da osseointegração no grupo controle; 2) Estabelecer taxa de sucesso da osseointegração no grupo experimental; 3) Avaliação histomorfométrica em ambos os grupos; 4) Avaliação da densidade óssea periimplantar em ambos os grupos; 5) Avaliação radiográfica de perda óssea periimplantar; 6) Avaliação da satisfação dos pacientes com o tratamento; 7) Avaliação periodontal.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

##### Riscos:

Os riscos e complicações mais comuns são falhas mecânicas nas próteses (como desaperto de parafuso, fratura do parafuso ou de componentes protéticos, fratura da resina, fratura do implante) ou falhas biológicas nos tecidos ao redor dos implantes (como inflamações, infecções, perda dos implantes). O acompanhamento e manutenção (360 dias) do implante e próteses permitirão que qualquer alteração seja detectada no início e as devidas providências de tratamento sejam tomadas para que o paciente receba o reparo da área comprometida. Durante as etapas de realização do tratamento, caso seja observado qualquer risco ou dano à saúde do paciente o tratamento será suspenso.

##### Benefícios:

Dentre os benefícios do tratamento proposto, destacam-se a melhora na mastigação, qualidade de vida e acompanhamento durante a pesquisa por profissionais especializados da sua condição de saúde bucal, com o diagnóstico e tratamento

Endereço: Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160  
Bairro: 25 de Agosto CEP: 25.071-202  
UF: RJ Município: DUQUE DE CAXIAS  
Telefone: (21)2672-7733 Fax: (21)2672-7733 E-mail: cep@unigranrio.com.br

UNIVERSIDADE DO GRANDE  
RIO PROFESSOR JOSÉ DE  
SOUZA HERDY - UNIGRANRIO



Continuação do Parecer: 2.160.830

adequado.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto tem relevância não apenas para a Odontologia mas também para a Medicina clínica, pois envolverá pacientes com síndrome metabólica, os quais apresentam riscos para eventos cardio-metabólicos elevados. Os achados deste estudo contribuirão para estabelecer protocolos de atendimento e tratamento reabilitador com implantes dentários para este grupo populacional.

Um único porém seria a biópsia do implante menor aos 60 dias, que será utilizado para análise da osseointegração, pois não há indicação clínica para tal. No entanto, este é um protocolo utilizado neste tipo de estudo conforme demonstrado pelos pesquisadores em artigo anexado na Plataforma Brasil.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Estão de acordo com normas éticas.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Recomendo a inclusão de cálculo amostral.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Prezado (a) Pesquisador (a),

O Comitê de ética em Pesquisa da Unigranrio atendendo o previsto na Resolução nº 466/12 do CNS/MS aprovou o referido projeto na reunião ocorrida em 06 de julho de 2017. Caso o (a) pesquisador (a) altere a pesquisa será necessário que o projeto retorne ao Sistema Plataforma Brasil para uma futura avaliação e emissão de novo parecer. Lembramos que o (a) pesquisador (a) deverá encaminhar o relatório da pesquisa após a sua conclusão, como um compromisso junto a esta instituição e o Sistema Plataforma Brasil.

Projeto foi aprovado, mas o relator sugere que insira o calculo amostral.

Cordialmente,  
CEP/Unigranrio.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Endereço: Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160  
Bairro: 25 de Agosto CEP: 25.071-202  
UF: RJ Município: DUQUE DE CAXIAS  
Telefone: (21)2672-7733 Fax: (21)2672-7733 E-mail: cep@unigranrio.com.br

UNIVERSIDADE DO GRANDE  
RIO PROFESSOR JOSÉ DE  
SOUZA HERDY - UNIGRANRIO



Continuação do Parecer: 2.160.830

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_923030.pdf	25/06/2017 21:36:45		Aceito
Outros	Ficha_coleta_dados.pdf	25/06/2017 21:34:47	Felipe Pimentel Pinheiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	25/06/2017 21:33:52	Felipe Pimentel Pinheiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final.docx	14/06/2017 22:49:56	Felipe Pimentel Pinheiro	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	14/06/2017 22:49:18	Felipe Pimentel Pinheiro	Aceito
Outros	MetodologiaMicroRNA.pdf	17/05/2017 16:18:37	Felipe Pimentel Pinheiro	Aceito
Outros	Metodologia_histomorfometria.pdf	17/05/2017 16:17:56	Felipe Pimentel Pinheiro	Aceito
Outros	Metodologia_cicatrizacao_implantes.pdf	17/05/2017 16:16:55	Felipe Pimentel Pinheiro	Aceito
Outros	Metodologia_biopsia_miniimplante.pdf	17/05/2017 16:15:38	Felipe Pimentel Pinheiro	Aceito
Outros	Metodologia_analise_satisfacao.pdf	17/05/2017 16:14:59	Felipe Pimentel Pinheiro	Aceito
Outros	Metodologia_analise_radiografias.pdf	17/05/2017 16:13:12	Felipe Pimentel Pinheiro	Aceito
Outros	Metodologia_analise_nanoindentacao.pdf	17/05/2017 16:12:04	Felipe Pimentel Pinheiro	Aceito
Outros	Carta_Doacao.pdf	17/05/2017 16:10:07	Felipe Pimentel Pinheiro	Aceito
Outros	Termo_confidencialidade.jpeg	17/05/2017 16:08:47	Felipe Pimentel Pinheiro	Aceito
Orçamento	Orcamento.jpeg	17/05/2017 16:04:46	Felipe Pimentel Pinheiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_instituicao.jpeg	17/05/2017 16:00:43	Felipe Pimentel Pinheiro	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	17/05/2017 15:55:51	Felipe Pimentel Pinheiro	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160  
Bairro: 25 de Agosto CEP: 25.071-202  
UF: RJ Município: DUQUE DE CAXIAS  
Telefone: (21)2672-7733 Fax: (21)2672-7733 E-mail: cep@unigranrio.com.br

UNIVERSIDADE DO GRANDE  
RIO PROFESSOR JOSÉ DE  
SOUZA HERDY - UNIGRANRIO



Continuação do Parecer: 2.160.830

DUQUE DE CAXIAS, 06 de Julho de 2017

---

Assinado por:  
Renato Cerqueira Zambrotti  
(Coordenador)

Endereço: Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160  
Bairro: 25 de Agosto CEP: 25.071-202  
UF: RJ Município: DUQUE DE CAXIAS  
Telefone: (21)2672-7733 Fax: (21)2672-7733 E-mail: cep@unigranrio.com.br