

**UNIVERSIDADE DE UBERABA  
MESTRADO EM ODONTOLOGIA**

**CLEISLA CAROLINE MARIA REIS**

**O PAPEL DAS QUIMIOCINAS NA DESTRUIÇÃO DOS TECIDOS  
PERIIMPLANTARES COM CONSEQUENTE PERDA DOS IMPLANTES  
DENTÁRIOS**

**UBERABA- MG  
2025**



CLEISLA CAROLINE MARIA REIS

**O PAPEL DAS QUIMIOCINAS NA DESTRUÇÃO DOS TECIDOS  
PERIIMPLANTARES COM CONSEQUENTE PERDA DOS IMPLANTES  
DENTÁRIOS**

Dissertação, apresentada ao programa de pós-graduação em Odontologia da Universidade de Uberaba, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Biopatologia

Orientadora: Prof.(a) Dra. Sanívia Aparecida de Lima Pereira

UBERABA - MG  
2025

Catalogação elaborada pelo Setor de Referência da Biblioteca Central UNIUBE

Reis, Cleisla Caroline Maria.  
R277p O papel das quimiocinas na destruição dos tecidos periimplantares com  
consequente perda dos implantes dentários / Cleisla Caroline Maria Reis. –  
Uberaba, 2025.  
60 f. : il., color.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de Uberaba. Programa de Pós-  
Graduação em Odontologia. Área de Concentração em Biopatologia.  
Orientadora: Profa. Dra. Sanívia Aparecida de Lima Pereira.

1. Inflamação – Mucosa. 2. Citocinas. 3. Implantes dentários. 4.  
Odontologia. I. Pereira, Sanívia Aparecida de Lima. II. Universidade de  
Uberaba. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de  
Concentração em Biopatologia. III. Título.

CDD 617.693

Tatiane da Silva Viana – Bibliotecária – CRB-6/3171

CLEISLA CAROLINE MARIA REIS

O PAPEL DAS QUIMIOCINAS NA DESTRUIÇÃO DOS TECIDOS PERIIMPLANTARES COM CONSEQUENTE PERDA DOS IMPLANTES DENTÁRIOS

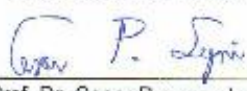
Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia do Programa de Pós-Graduação em Odontologia - Mestrado da Universidade de Uberaba.

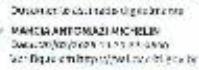
Área de concentração: Biopatologia

Aprovado (a) em: 20/02/2025

BANCA EXAMINADORA:

  
\_\_\_\_\_  
Prof.ª Dr.ª Sarívia Aparecida Lima Pereira  
Orientadora  
Universidade de Uberaba

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Cesar Penazzo Lepri  
Universidade de Uberaba

   
\_\_\_\_\_  
Prof.ª Dr.ª Márcia Antoniaz Michelin  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro



## DEDICATÓRIA

Dedico á Deus, Nossa senhora Aparecida e todos os meus guias espirituais, que me deram os caminhos e a proteção ncessária, a minha vovó Doralice, in *memoriam* ,a mim que sempre corri atrás dos meus sonhos e objetivos, a minha família que me deu a base de formação moral e educacional e a meu noivo Marcos Gaspar.



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço imensamente a Deus e todos os meus guias espirituais que me dão caminhos e oportunidades para correr atrás dos meus sonhos. A minha família, minha mãe Ana, meu pai Lindomar, meu irmão Álvaro, e meu noivo Marcos Gaspar que está acompanhando de perto toda a minha evolução e concretização desse meu grande sonho de me tornar mestre e poder futuramente, ser professora nessa instituição que tenho tamanho apreço e admiração. Agradeço imensamente a minha querida orientadora professora Sanívia, que tanto me ensinou durante esses anos. Não poderia deixar de estender os meus agradecimentos ao programa de pós-graduação em Odontologia da Universidade de Uberaba, em nome do professor César, pela oportunidade de crescimento pessoal e profissional, possibilitando-me a enorme honra de ser mestre. Aos professores que passaram em minha caminhada sou profundamente grata por todos os ensinamentos e pela inspiração que me transmitiram. A equipe de pesquisa, técnicos e rede de apoio meu muito obrigada. Agradeço o Dr. Marcelo Ribeiro pela oportunidade de coletar os casos em seu consultório. Agradeço especialmente ao Dr. Virmondes e sua aluna de pós-doutorado Fernanda que tanto me ajudaram e ensinaram nos testes e experimentos. Ao meu amigo e aluno de iniciação científica Carlos Paulino minha eterna gratidão pela parceria e amizade que surgiu nos laboratórios na época que ainda era aluna de iniciação científica. Agradeço imensamente a Flávia que sempre esteve á disposição para me auxiliar em cada etapa que estive no mestrado. Sou extremamente grata á CAPES, a qual me possibilitou tornar esse sonho possível através da bolsa que recebi durante esses 24 meses, o qual foi essencial para a minha permanência no programa.

Cleisla Caroline Maria Reis .



## RESUMO

Embora vários estudos já descreveram o envolvimento das citocinas nas doenças periimplantares, pouco se conhece sobre o papel das quimiocinas no processo inflamatório periimplantar. Objetivou-se avaliar os níveis das quimiocinas CXCL2, CXCL6, CCL15 e CCL23 no fluido crevicular periimplantar de pacientes com mucosite e periimplantite, comparando com o grupo controle. Foram selecionados 70 pacientes: a) Grupo Controle (GC) (n=35): pacientes sem nenhuma inflamação nos tecidos periimplantares; b) Grupo Mucosite (MU) (n=15): pacientes com inflamação apenas na mucosa periimplantar; c) Grupo Periimplantite (PP) (n=20): pacientes com diagnóstico de periimplantite. Após coleta do fluido crevicular periimplantar as amostras foram congeladas a  $-70^{\circ}\text{C}$  para posterior análise pela técnica de ELISA. Os níveis da quimiocina CCL23 foram significativamente menores no grupo PP quando comparado ao grupo GC. O grupo PP apresentou maiores níveis da quimiocina CXCL6 quando comparado aos demais grupos, com diferença significativa. No grupo PP houve correlação positiva e significativa entre as quimiocinas CXCL2 e CCL15. Sabendo que a CXCL6 exerce ação quimiotática para combate às bactérias e que a CCL23 está associada à angiogênese e à cicatrização, os maiores níveis de CXCL6 e menores níveis de CCL23 e no grupo com periimplantite sugere que essa doença estaria na fase inflamatória ativa e não na fase reparadora. Além disso, no grupo PP, o fato de termos encontrado correlação positiva e significativa entre CXCL2, que possui ação pró-inflamatória, e de CCL15, associada com o processo cicatricial, demonstra um balanço imunológico da atividade pró e anti-inflamatória na periimplantite.

**Palavras-chave:** Quimiocinas; fluido crevicular; mucosite; periimplantite.



## ABSTRACT

Although several studies have described the involvement of cytokines in peri-implant diseases, little is known about the role of chemokines in the peri-implant inflammatory process. Aimed To evaluate the levels of chemokines CXCL2, CXCL6, CCL15 and CCL23 in the peri-implant crevicular fluid of patients with mucositis and peri-implantitis, compared with the control group. Seventy patients were selected: a) Control Group (CG) (n=35): patients without any inflammation in the peri-implant tissues; b) Mucositis Group (MU) (n=15): patients with inflammation only in the peri-implant mucosa; c) Peri-implantitis Group (PP) (n=20): patients diagnosed with peri-implantitis. After collection of the peri-implant crevicular fluid, the samples were frozen at -700C for later analysis by the ELISA technique. The levels of the chemokine CCL23 were significantly lower in the PP group when compared to the GC group. The PP group presented higher levels of the chemokine CXCL6 when compared to the other groups, with a significant difference. In the PP group, there was a positive and significant correlation between the chemokines CXCL2 and CCL15. Knowing that CXCL6 exerts chemotactic action to combat bacteria and that CCL23 is associated with angiogenesis and healing, the higher levels of CXCL6 and lower levels of CCL23 in the group with peri-implantitis suggest that this disease would be in the active inflammatory phase and not in the reparative phase. Furthermore, in the PP group, the fact that we found a positive and significant correlation between CXCL2, which has pro-inflammatory action, and CCL15, associated with the healing process, demonstrates an immunological balance of pro- and anti-inflammatory activity in peri-implantitis.

**Keywords:** Chemokines; crevicular fluid; mucositis; peri-implantitis.



## LISTA DE ABREVIACES E SIGLAS

|            |                                                                                                          |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CXCL2      | Citocina pertencente à família das quimiocinas CXC subgrupo 2;                                           |
| CXCL6      | Citocina pertencente à família das quimiocinas CXC subgrupo 6;                                           |
| CCL15      | Citocina pertencente à família das quimiocinas CCL subgrupo 15;                                          |
| CCL23      | Citocina pertencente à família das quimiocinas CCL subgrupo 23;                                          |
| GC         | Grupo controle;                                                                                          |
| MU         | Grupo mucosite;                                                                                          |
| PP         | Grupo periimplantite;                                                                                    |
| ELISA      | Ensaio Imunoenzimático;                                                                                  |
| IL-12      | Interleucina 12;                                                                                         |
| IL-15      | Interleucina 15;                                                                                         |
| IL- 17     | Interleucina 17;                                                                                         |
| IL-18      | Interleucina 18;                                                                                         |
| IL-32      | Interleucina 32;                                                                                         |
| IL-33      | Interleucina 33;                                                                                         |
| CCR1       | Receptor expesso por várias células inflamatórias e também por células musculares lisas das vias aéreas; |
| CXC ½      | Receptor;                                                                                                |
| TGF-beta   | Fator de Crescimento Transformador Beta;                                                                 |
| IL-6       | Interleucina 6;                                                                                          |
| CD15       | Conjunto de molécula baseada em carboidrato que é expressa na série granulocítica;                       |
| HIF-1 alfa | Fator induzível por hipóxia 1;                                                                           |



|                                  |                                                                        |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| C                                | Cisteína;                                                              |
| CC                               | Cisteína- cisteína;                                                    |
| CXC                              | Cisteína X cisteína;                                                   |
| CX3C                             | Cisteína X 3 cisteína;                                                 |
| ACKR1                            | É um gene que codifica o receptor Duffy de antígenos para quimiocinas; |
| GCP-2                            | Proteína quimiotática de granulócitos 2;                               |
| IL-8                             | Interleucina 8;                                                        |
| MIP-1 $\alpha$                   | Proteína inflamatória de macrófagos;                                   |
| IL-1 $\beta$                     | Interleucina-1 $\beta$ ;                                               |
| TNF                              | Fator de necrose tumoral;                                              |
| UNIUBE                           | Universidade de Uberaba;                                               |
| TCLE                             | Termo de consentimento livre e esclarecido;                            |
| Mm                               | milímetros;                                                            |
| FCP                              | Fluido crevicular peri-implantar;                                      |
| PBS                              | Tampão Phosphate- Buffered Saline;                                     |
| Ph                               | potencial hidrogeniônico;                                              |
| G                                | grama;                                                                 |
| Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | Fosfato de sódio;                                                      |
| NaCl                             | Cloreto de sódio;                                                      |
| $\mu$ l                          | microlitros;                                                           |
| BSA                              | Albumina sérica bovina, uma proteína encontrada no sangue de vacas;    |
| Pg                               | Picogramas;                                                            |



|            |                                                                                                        |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LE         | Leucoderma;                                                                                            |
| FD         | Feoderma;                                                                                              |
| M          | Masculino;                                                                                             |
| F          | Feminino;                                                                                              |
| P          | Probabilidade de se observar um valor da estatística de teste maior ou igual ao encontrado.            |
| N          | Número total de integrantes do grupo;                                                                  |
| A          | Anterior;                                                                                              |
| P          | Posterior;                                                                                             |
| KDR/ Flk-1 | Receptor endotelial;                                                                                   |
| ERK        | Fator de crescimento endotelial vascular;                                                              |
| Th 1       | Célula T auxiliadora que desempenha um papel importante na resposta imunológica contra patógenos (1);  |
| Th 17      | Célula T auxiliadora que desempenha um papel importante na resposta imunológica contra patógenos (17); |
| Th 2       | Célula T auxiliadora que desempenha um papel importante na resposta imunológica contra patógenos (2);  |
| IL-2       | Interleucina 2;                                                                                        |
| STAT6      | Via de sinalização;                                                                                    |
| CXCL13+    | Subgrupo de quimiocina que exerce atividade quimiotática sobre neutrófilos por meio do receptor 13+;   |
| CXCL8      | Subgrupo de quimiocina que exerce atividade quimiotática sobre neutrófilos por meio do receptor 8;     |
| CXCR1      | Subgrupo de quimiocina que exerce atividade quimiotática sobre neutrófilos por meio do receptor 1;     |



|       |                                                                                                         |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CXCR2 | Subgrupo de quimiocina que exerce atividade quimiotática sobre neutrófilos por meio do receptor 2;      |
| CXCL1 | Subgrupo de quimiocina CX que exerce atividade quimiotática sobre neutrófilos por meio do receptor CL1; |
| LPS   | Lipopolissacarídeo.                                                                                     |



## LISTA DE SÍMBOLOS:

° C: Graus Celsius;

%: Porcentagem;

$\leq$  Menor ou igual.



## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Distribuição de pacientes incluídos no estudo por grupos..... 26

Figura 2 - Comparação entre os níveis de CCL23, CXCL2, CXCL6 e de CCL15 entre os grupos GC, MU e PP e correlação entre os níveis de CCL15 e de CXCL2 no grupo PP ..... 31



## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes com ou sem doenças peri-implantares            | 29 |
| Tabela 2 - Dados clínicos dos pacientes com ou sem periimplantite .....                              | 30 |
| Tabela 3 - Correlação de Spearman entre as quimiocinas CCL23, CXCL2, CXCL6 e CCL15 no grupo PP.....  | 32 |
| Tabela 4 - Correlação de Spearman entre as quimiocinas CCL23, CXCL2, CXCL6 e CCL15 no grupo MU ..... | 32 |



## SUMÁRIO

|                                                                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>                                                                                    | <b>16</b> |
| <b>2. HIPÓTESE .....</b>                                                                                      | <b>18</b> |
| <b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>                                                                                  | <b>19</b> |
| <b>4. OBJETIVOS.....</b>                                                                                      | <b>20</b> |
| <b>5. ARTIGO .....</b>                                                                                        | <b>21</b> |
| 5.1 RESUMO.....                                                                                               | 22        |
| 5.2 ABSTRACT .....                                                                                            | 23        |
| 5.3 INTRODUÇÃO.....                                                                                           | 24        |
| 5.4 METODOLOGIA.....                                                                                          | 25        |
| 5.4.1 PACIENTES: CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE .....                                                             | 26        |
| 5.4.2 COLETA DO FLUIDO CREVICULAR PERI-IMPLANTAR (FCP)..                                                      | 27        |
| 5.4.3 QUANTIFICAÇÃO DAS QUIMIOCINAS CCL23, CCL15, CXCL2,<br>E CXCL6 NO FLUIDO CREVICULAR PERI-IMPLANTAR (FCP) | 28        |
| 5.4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....                                                                                | 29        |
| 5.5 RESULTADOS .....                                                                                          | 29        |
| 5.6 DISCUSSÃO .....                                                                                           | 33        |
| 5.7 CONCLUSÃO.....                                                                                            | 35        |
| 5.8 AGRADECIMENTOS .....                                                                                      | 36        |
| 5.9 REFERÊNCIAS .....                                                                                         | 36        |
| <b>6. CONCLUSÃO .....</b>                                                                                     | <b>40</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                                                                      | <b>41</b> |
| <b>ANEXO I APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP .....</b>                                               | <b>45</b> |
| <b>ANEXO II COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO.....</b>                                                       | <b>50</b> |
| <b>ANEXO III NORMAS DA REVISTA CIÊNCIAS MÉDICAS E BIOLÓGICAS .</b>                                            | <b>51</b> |
| <b>APÊNDICE I TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO<br/>    (TCLE) .....</b>                             | <b>57</b> |
| <b>APÊNDICE II FICHA DE ANAMNESE.....</b>                                                                     | <b>58</b> |
| <b>APÊNDICE III FOTOS ARQUIVO PESSOAL .....</b>                                                               | <b>61</b> |



## 1 INTRODUÇÃO

As doenças periodontais compreendem uma ampla gama de condições inflamatórias que afetam as estruturas de suporte dos dentes (gengiva, osso e ligamento periodontal), o que pode levar à perda dentária e contribuir para a inflamação sistêmica. A gravidade da doença periodontal depende de fatores de risco ambientais e do hospedeiro, tanto variáveis (tabagismo) como não variáveis (por exemplo, suscetibilidade genética). A prevenção é alcançada através de uma boa higiene bucal diária realizada pelo próprio paciente e também a profilaxia com a remoção profissional do biofilme microbiano trimestralmente ou semestralmente (Kinane; Stathopoulou; Papapanou, 2017).

O acúmulo de biofilme sem a correta higienização dos dentes correta pode favorecer a proliferação de bactérias patogênicas que liberam mediadores químicos, criando um quadro inflamatório ao redor dos tecidos gengivais. Essa inflamação pode dar início a um estágio primário da doença, chamado por gengivite, caracterizada por inflamação aguda que pode ser induzida por bactérias na gengiva. Encontra-se infiltrado de células linfóides predominantemente linfócitos T provocando edema, vermelhidão e sangramento (Kinane; Stathopoulou; Papapanou, 2017).

A etiologia da periodontite é multifatorial. Sabe-se que o biofilme dentário subgengival provoca uma resposta inflamatória e imunológica ao hospedeiro, levando à destruição irreversível do periodonto. Com o agravamento da gengivite pode ocorrer perda óssea e diminuição da capacidade de fixação dos dentes aos tecidos periodontais com consequente mobilidade dental, caracterizando a periodontite. A periodontite é uma das doenças mais prevalentes em todo o mundo, sendo responsável por perda dentária com prejuízo na estética, fala e mastigação com consequente redução da qualidade de vida dos pacientes (Kwon; Lamster; Levin, 2020). A fim de reabilitar os dentes perdidos o melhor tratamento disponível no mercado são os implantes dentários (Slots, 2017).

Da mesma forma que a gengivite e periodontite, em torno dos implantes dentários podem surgir mucosite e periimplantite. Na mucosite existe processo inflamatório da mucosa periimplantar sem comprometimento do tecido ósseo de suporte. Já na periimplantite existe também comprometimento do tecido ósseo de suporte com consequente mobilidade e perda do implante (Heitzmayfield, Salvi, 2018; Lindhe, Meyle, 2008; Schwarz *et al.*, 2018; Zitzmann e Berglundh, 2008).

A periimplantite é mais frequente nos primeiros anos após instalação dos implantes, podendo estar associada com histórico de doenças sistêmicas quando os implantes estão

instalados por um maior período de tempo (Cunha; Godinho; Guedes, 2023).

Sabe-se que nas doenças periimplantares encontram-se bactérias semelhantes a encontradas em casos de periodontite como *Fusobacterium*, *Spirochaeta*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivales*, *Prevotella intermédia*, *Tannerella forsythensis* e *Campylobacter rectus*. Tais bactérias causam a perda óssea periimplantar provocando falhas na osseointegração (Cerbasi, 2010; Francio *et al.*, 2008).

Tanto na periodontite como na periimplante existem a ação de bactérias patogênicas que desencadeiam resposta imune inata com ação de células e de mediadores inflamatórios. Na periimplantite já foi descrito o aumento de várias citocinas como IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-32 e IL-33 (Barbosa *et al.*, 2021; Severino *et al.*, 2016). No entanto, são raros os estudos das quimiocinas na periimplantite (Fonsceca *et al.*, 2012). Entretanto sabe-se que as quimiocinas exercem atividade quimiotática para leucócitos, processo ainda não totalmente compreendido nas doenças periimplantares (Cunha; Godinho; Guedes, 2023).

Dentre as quimiocinas, a CCL23 vem sendo estudada por estar relacionada com doenças respiratórias, além de ser um marcador para alguns tipos de cânceres. É uma quimiocina implicada na inflamação e nas respostas de defesa do paciente e foi recentemente associada a danos cerebrais adquiridos e resultados de acidente vascular cerebral, e também na doença de Alzheimer (Faura *et al.*, 2020).

Sabe-se que a CCL15 é outra quimiocina importante relacionada ao processo inflamatório sendo encontradas em células musculares lisas e basófilos das vias aéreas. O CCL15 liga-se ao seu receptor CCR1, expresso por várias células inflamatórias e também por células musculares lisas das vias aéreas (Shimizu; Dobashi, 2012).

Nessa perspectiva, o recrutamento de neutrófilos é importante no controle de infecções ou lesões teciduais. Macrófagos teciduais sintetizam quimioatraentes de neutrófilos CXCL2 (ligantes de quimiocina CXC 1/2) em resposta ao agente agressor. Estudos mostram que a resposta dos neutrófilos aos mastócitos e macrófagos é dependente de CXCL2 (De Filippo *et al.*, 2013).

Além dessas quimiocinas, sabe-se que a CXCL6 é um potente quimioatraente e ativador pró-inflamatório de neutrófilos (Mittal *et al.*, 2008) estando envolvida no recrutamento e migração de neutrófilos (Kebschull *et al.*, 2009).

## **2 HIPÓTESE**

Pacientes com doenças periimplantares apresentam maiores níveis de CXCL2, CXCL6, CCL15 e CCL23, pois essas quimiocinas estão relacionadas à liberação de mediadores pelos mastócitos e neutrófilos durante a resposta inflamatória.

### **3 JUSTIFICATIVA**

Portanto, ao analisar a literatura, percebe-se que existem diversos estudos de citocinas relacionadas as doenças periimplantares. No entanto, embora as quimiocinas exerçam atividade relevante no processo inflamatório existem poucos estudos dessas quimiocinas nas doenças periimplantares. Esse estudo é pioneiro na área pois, em embora existem aproximadamente cinquenta quimiocinas descritas na literatura, nenhum estudo avaliou a ação concomitante de CXCL2, CXCL6, CCL15 e CCL23 nas doenças periimplantares. Dessa forma, a realização da presente investigação preencherá uma lacuna do conhecimento facilitando a abordagem de mecanismos ainda não completamente compreendidos nas doenças periimplantares, o que poderá colaborar em terapias mais assertivas reduzindo o insucesso e consequente perda dos implantes dentários dos pacientes.

#### **4 OBJETIVO**

Avaliar os níveis de CXCL2, CXCL6, CCL15 e CCL23 no fluido crevicular de pacientes com mucosite e periimplantite, comparando com o grupo controle.

## **O papel das quimiocinas na destruição dos tecidos periimplantares**

*The role of chemokines in peri-implant tissue destruction*

Cleisla Caroline Maria Reis

Cirurgiã-Dentista

Universidade de Uberaba

ORCID: 0000-0002-6963-2343

Carlos Paulino dos Santos Júnior

Biomédico

Universidade de Uberaba

ORCID: 0009-0005-6549-4472

Fernanda Rodrigues Helmo

Doutora em Patologia Básica e Experimental

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

ORCID: 0000-0003-2621-6611

Marcelo Luiz Ribeiro de Melo

Cirurgião-Dentista

Universidade de Uberaba

ORCID: 0009-0007-3340-1141

Virmondes Rodrigues Júnior

Doutor em Imunologia

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8706-4223>

Sanivia Aparecida de Lima Pereira

Doutora em Patologia

Universidade de Uberaba

ORCID: 0000-0002-0293-2587

## Resumo

**Introdução:** Embora vários estudos já descreveram o envolvimento das citocinas nas doenças periimplantares, pouco se conhece sobre o papel das quimiocinas no processo inflamatório periimplantar. **Objetivo:** Avaliar os níveis os níveis das quimiocinas CXCL2, CXCL6, CCL15 e CCL23 no fluido crevicular periimplantar de pacientes com mucosite e periimplantite, comparando com o grupo controle. **Metodologia:** Foram selecionados 70 pacientes: a) Grupo Controle (GC) (n=35): pacientes sem nenhuma inflamação nos tecidos periimplantares; b) Grupo Mucosite (MU) (n=15): pacientes com inflamação apenas na mucosa periimplantar; c) Grupo Periimplantite (PP) (n=20): pacientes com diagnóstico de periimplantite. Após coleta do fluido crevicular periimplantar as amostras foram congeladas a  $-70^{\circ}\text{C}$  para posterior análise pela técnica de ELISA. **Resultados:** Os níveis da quimiocina CCL23 foram significativamente menores no grupo PP quando comparado ao grupo GC. O grupo PP apresentou maiores níveis da quimiocina CXCL6 quando comparado aos demais grupos, com diferença significativa. No grupo PP houve correlação positiva e significativa entre as quimiocinas CXCL2 e CCL15. **Conclusão:** Sabendo que a CXCL6 exerce ação quimiotática para combate às bactérias e que a CCL23 está associada à angiogênese e à cicatrização, os maiores níveis de CXCL6 e menores níveis de CCL23 e no grupo com periimplantite sugere que essa doença estaria na fase inflamatória ativa e não na fase reparadora. Além disso, no grupo PP, o fato de termos encontrado correlação positiva e significativa entre CXCL2, que possui ação pró-inflamatória, e de CCL15, associada com o processo cicatricial, demonstra um balanço imunológico da atividade pró e anti-inflamatória na periimplantite.

**Palavras-chave:** Quimiocinas; fluido crevicular; mucosite; periimplantite.

## **Abstract**

**Introduction:** Although several studies have described the involvement of cytokines in peri-implant diseases, little is known about the role of chemokines in the peri-implant inflammatory process. **Objective:** To evaluate the levels of chemokines CXCL2, CXCL6, CCL15 and CCL23 in the peri-implant crevicular fluid of patients with mucositis and peri-implantitis, compared with the control group. **Methodology:** Seventy patients were selected: a) Control Group (CG) (n=35): patients without any inflammation in the peri-implant tissues; b) Mucositis Group (MU) (n=15): patients with inflammation only in the peri-implant mucosa; c) Peri-implantitis Group (PP) (n=20): patients diagnosed with peri-implantitis. After collection of the peri-implant crevicular fluid, the samples were frozen at -700C for later analysis by the ELISA technique. **Results:** The levels of the chemokine CCL23 were significantly lower in the PP group when compared to the GC group. The PP group presented higher levels of the chemokine CXCL6 when compared to the other groups, with a significant difference. In the PP group, there was a positive and significant correlation between the chemokines CXCL2 and CCL15. **Conclusion:** Knowing that CXCL6 exerts chemotactic action to combat bacteria and that CCL23 is associated with angiogenesis and healing, the higher levels of CXCL6 and lower levels of CCL23 in the group with peri-implantitis suggest that this disease would be in the active inflammatory phase and not in the reparative phase. Furthermore, in the PP group, the fact that we found a positive and significant correlation between CXCL2, which has pro-inflammatory action, and CCL15, associated with the healing process, demonstrates an immunological balance of pro- and anti-inflammatory activity in peri-implantitis.

**Keywords:** Chemokines; crevicular fluid; mucositis; peri-implantitis.

## INTRODUÇÃO

Os implantes dentários são importantes para reestabelecer a estética e a oclusão dentárias. Recentemente, houve grande aumento na realização desses implantes pois simulam os dentes naturais sem o desconforto de próteses removíveis ou mesmo de próteses fixas que requerem desgastes dos dentes adjacentes. No entanto, ainda existem lacunas do conhecimento no que se refere à patogênese das doenças periimplantares, tanto a mucosite, como a periimplantite, o que tem levado à perda dos implantes decorrente do processo inflamatório<sup>1-5</sup>.

Na mucosite existe processo inflamatório da mucosa peri-implantar sem comprometimento do tecido ósseo de suporte. Já na peri-implantite existe comprometimento do tecido ósseo de suporte que pode desencadear mobilidade e perda do implante<sup>6</sup>.

Sabe-se que tanto na mucosite como na periimplantite existe ação de bactérias patogênicas que desencadeiam resposta imune inata através de células e de mediadores inflamatórios que podem provocar resposta inflamatória exacerbada, contribuindo para a destruição dos tecidos periimplantares. Com relação à periimplantite, nosso grupo de pesquisa já descreveu o aumento de várias citocinas como de IL-17<sup>1,2,4</sup>, de TGF-beta<sup>4</sup>, de IL-6 e IL-33<sup>2</sup>, além do aumento da expressão de moléculas relacionadas à inflamação como de CD15<sup>5</sup> e de HIF-1 alfa<sup>3,5</sup>.

Sabe-se que as quimiocinas exercem papel fundamental na resposta inflamatória através da ação quimiotática que permite a migração direcional de leucócitos durante a defesa do hospedeiro<sup>7</sup>, exercendo papel crucial no recrutamento de neutrófilos nas infecções microbianas<sup>8</sup>.

De acordo com o número e a posição dos resíduos de cisteína conservados em suas regiões N-terminais, as quimiocinas são classificadas como subconjuntos cisteína (C), cisteína-cisteína (CC), cisteína X cisteína (CXC) e cisteína X3 cisteína (CX3C). Até agora, pelo menos 50 quimiocinas endógenas e 20 receptores de quimiocinas foram identificados em humanos<sup>9</sup>.

Dentre as quimiocinas envolvidas nos quadros inflamatórios de origem infecciosa estão CXCL2, CXCL6, CCL15 e CCL23. A produção de CXCL2 por macrófagos e mastócitos teciduais é primordial para o recrutamento de neutrófilos nas fases iniciais do processo inflamatório<sup>10</sup>. Durante a inflamação, os próprios neutrófilos são importantes produtores de CXCL2 e a interação dessa citocina com os receptores endoteliais ACKR1 facilita a diapedese de outros leucócitos<sup>11</sup>, além de promover a perda óssea em processos infecciosos<sup>12</sup>.

Já a quimiocina CXCL6, também conhecida como proteína quimioatraente de granulócitos-2 (GCP-2), tem ação semelhante à interleucina-8, funcional e estruturalmente<sup>13</sup>. A CXCL6 também recruta neutrófilos durante o processo de inflamação<sup>14</sup> e exerce ação anti-

microbiana, sendo efetiva no combate a bactérias gram positivas e gram negativas associadas a infecções em mucosas por ativação de neutrófilos, além de possuir ação angiogênica<sup>15</sup>.

A CCL15 é outra quimiocina com importantes efeitos pró-inflamatórios induzindo quimiotaxia, angiogênese e estimulando a produção de outras citocinas pró-inflamatórias<sup>16,17</sup>. Um estudo demonstrou um importante mecanismo de recrutamento de monócitos a partir do processamento enzimático de CCL15, catalisado por catepsina G, presente em grânulos de neutrófilos<sup>18</sup>.

Por outro lado, a quimiocina CCL23 ao se ligar no receptor CCR1 regula positivamente várias moléculas de adesão que promovem a migração de leucócitos circulantes para o local inflamado, como monócitos, macrófagos e linfócitos T. A ativação do eixo CCL23-CCR1 também estimula a produção de outras citocinas pró-inflamatórias, incluindo proteína inflamatória de macrófagos (MIP)-1 $\alpha$ , interleucina (IL)-1 $\beta$  e fator de necrose tumoral (TNF) alfa, além de estimular a angiogênese por promover migração de células endoteliais. Essa quimiocina está associada com a fisiopatologia de várias condições inflamatórias<sup>19</sup>.

Embora alguns estudos já foram realizados em humanos a fim de avaliar a participação das quimiocinas na resposta inflamatória frente às infecções, pouco se conhece sobre a participação das quimiocinas CXCL2, CXCL6, CCL15 e de CCL23 nas doenças periimplantares. Com relação às doenças periimplantares, encontramos apenas um estudo que avaliou os níveis de CXCL6 na periimplantite<sup>20</sup> e nenhum estudo que avaliou os níveis das quimiocinas CXCL2, CCL15 e CCL23 nas doenças periimplantares. Sabendo que essas quimiocinas exercem papel fundamental no quadro inflamatório, principalmente no recrutamento de neutrófilos e na angiogênese justifica-se a realização do presente estudo que teve como objetivo avaliar os níveis de CXCL2, CXCL6, CCL15 e de CCL23 no fluido crevicular de pacientes com mucosite e periimplantite, comparando com o grupo controle.

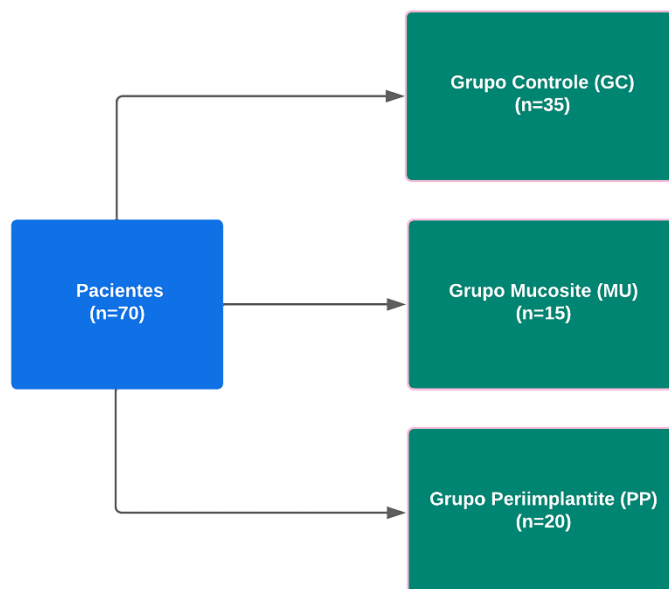
## **METODOLOGIA**

Esse estudo observacional caso-controle foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade de Uberaba / MG, Brasil sob o número de protocolo 2.457.394, CAAE: 64947717.0.0000.5145 e realizado no período entre abril a novembro de 2023 na Policlínica Getúlio Vargas da Universidade de Uberaba (UNIUBE) e em uma clínica odontológica privada na cidade de Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

### *Pacientes: critérios de elegibilidade*

Durante avaliação clínica e radiográfica da cavidade oral dos pacientes foram selecionados aqueles que apresentavam no mínimo um implante dentário, totalizando 70 pacientes: Grupo Controle (GC) (n=35): pacientes sem nenhuma inflamação nos tecidos periimplantares; Grupo Mucosite (MU) (n=15): pacientes com inflamação apenas na mucosa periimplantar; Grupo Periimplantite (PP) (n=20): pacientes com diagnóstico clínico e radiográfico de periimplantite (Figura 1).

Figura 1 – Distribuição de pacientes incluídos no estudo por grupos



Legenda: Foram selecionados 70 pacientes divididos em 3 grupos sendo: Grupo Controle (GC), grupo Mucosite (MU) e grupo Periimplantite (PP).

Todos os pacientes elegíveis foram informados sobre a natureza do estudo e dos riscos e benefícios potenciais da participação por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A investigação clínica foi conduzida de acordo com os princípios expressos da Declaração de Helsinque<sup>21</sup>. As informações médicas e odontológicas foram obtidas dos pacientes que concordaram em participar do estudo e que atenderam aos critérios de inclusão/exclusão.

Os critérios de inclusão para seleção dos pacientes foram: 1) Grupo Controle (GC): ausência de eritema gengival, sangramento à sondagem, edema, supuração e nenhum aumento da profundidade de sondagem em relação aos exames anteriores<sup>22</sup>; 2) Grupo Mucosite (MU): ausência de lesão inflamatória nos tecidos moles que circundam implantes ósseos e ausência de perda do osso de suporte<sup>23</sup>; 3) Grupo periimplantite (PP): a) inflamação com eritema gengival, sangramento à sondagem, edema e aumento da profundidade da sondagem quando comparado com exames anteriores), b) evidência radiográfica de perda óssea após cicatrização inicial, e c) nível ósseo radiográfico  $\geq 3$  mm acompanhada de sangramento à sondagem e profundidade de sondagem  $\geq 6$ mm<sup>3,24</sup>.

Os critérios de exclusão para a seleção dos pacientes foram: pacientes em terapia periodontal ou peri-implantar ou em uso de antibióticos ou anti-inflamatórios nos últimos seis meses; implantes com supuração e pacientes que não concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os seguintes parâmetros foram avaliados em seis locais de cada implante (mésio-vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, lingual, disto-lingual) usando uma sonda periodontal PCPUNC-15BR Hu-Friedy, São Paulo, Brasil): (a) sangramento marginal - presença ou ausência de sangramento foi registrada pela passagem da sonda periodontal ao longo da margem do tecido mole; (b) supuração - presença ou ausência de supuração espontânea ou sondagem; (c) profundidade de sondagem - distância, em milímetros, entre a margem da mucosa até o fundo do sulco ou bolsa peri-implantar<sup>3,25</sup>.

#### *Coleta do fluido crevicular peri-implantar (FCP)*

Para a coleta do fluido crevicular peri-implantar (FCP) os implantes foram isolados com gaze estéril e os locais de coleta foram secos suavemente com seringa de ar. Quatro cones de papel absorvente número 40 foram colocados em cada local de coleta, no sulco/bolsa por 30 segundos cada. Os cones contaminados com saliva foram descartados. Posteriormente, os cones contendo o FCP foram colocados em *ependorf* contendo 0,5 ml de solução tampão Phosphate-Buffered Saline (PBS), pH 7,2, composta por 1,9 g de fosfato de potássio monobásico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>); 5,1 g de fosfato de sódio (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>); 42,5 g de cloreto de sódio (NaCl) e 500 ml de água ultrapurificada, destilada em aparelho Milli Q® (Millipore) e congelados a -70°C<sup>3,21,26</sup>.

*Quantificação das quimiocinas CCL23, CCL15, CXCL2, e CXCL6 no fluido crevicular peri-implantar (FCP)*

As amostras do FCP foram analisadas através do ensaio imunoenzimático (ELISA) para determinar os níveis das quimiocinas CCL23, CCL15, CXCL2 e CXCL6 utilizando pares de anticorpos específicos.

Os seguintes kits foram usados para ELISA de acordo com as recomendações do fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA): a) Human CCL23/MIP-1 Duo Set ELISA, 15 Plate (1 kit) número de catálogo: DY131; b) Human CCL15/MIP-1DELTA/LKN-1 DuoSet ELISA, 15 Plate (1 kit) número de catálogo: DY363; c) Human CXCL2/GRO beta DuoSet ELISA, 5 Plate (1 kit) número de catálogo: DY276-05; d) Human CXCL6/GCP-2 DuoSet ELISA, 15 Plate (1 kit) número de catálogo: DY333. Resumidamente, placas de 96 poços de fundo plano de alta sensibilidade (NUNC-Maxisorp, Rochester, NY, EUA) foram sensibilizadas com 50 µL de anticorpo monoclonal primário em tampão de carbonato de bicarbonato (pH = 9,4) por 18 horas a 4°C. Posteriormente, foram lavadas com PBS/0,05% Tween em lavadora automática, bloqueadas com 200 µL de PBS/2% de albumina sérica bovina (BSA) por 4 horas em temperatura ambiente e lavadas novamente com PBS/0,05% Tween. Amostras de sobrenadantes de tecido diluídos 1:1 em 1% PBS/BSA foram adicionadas às placas e, paralelamente, uma curva padrão foi executada com diluições seriais das respectivas quimiocinas recombinantes. As amostras ao longo da curva foram incubadas por 18 horas a 4°C. Os poços foram então lavados com PBS/Tween, dispensados com o respectivo anticorpo monoclonal secundário conjugado com biotina a 100 µL/poço e incubados por 2 horas em temperatura ambiente. Após a lavagem com solução de PBS/Tween, foi adicionada fosfatase alcalina conjugada com estreptavidina (100 µL/poço) em PBS/1% BSA, e a solução foi mantida em temperatura ambiente por 2 horas. Posteriormente as placas foram lavadas com PBS/Tween e adicionado o substrato indutor de atividade enzimática p-nitrofenil fosfato a 100 µL/poço. A absorbância foi medida a 450 nm usando um leitor ELISA automatizado (Enspire, Perkin Elmer, EUA). As concentrações dos mediadores foram determinadas por regressão linear dos valores de absorbância obtidos das curvas e expressas em pg/mL. Os resultados foram calculados usando curvas padrão criadas para cada ensaio. O ELISA foi realizado de forma cega<sup>3</sup>.

## Análise Estatística

No presente estudo, o tamanho da amostra foi calculado considerando um nível de significância de 5% e um poder estatístico de pelo menos 85%, minimizando assim as chances de erros do tipo I e do tipo II. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o GraphPad Prism, versão 8. Para a análise das proporções entre as variáveis qualitativas foi utilizado o teste qui-quadrado. O teste de Kolmogorov–Smirnov foi utilizado para verificar a normalidade das variáveis quantitativas. Para a comparação da idade e dos níveis das quimiocinas entre os três grupos utilizou-se o teste Kruskal- Wallis. Para as correlações foi utilizado o teste de correlação de Spearman. Diferenças com  $p < 0,05$  foram consideradas significativas.

## RESULTADOS

A maior parte dos pacientes de todos os grupos eram brancos, do sexo feminino e com idade entre 43 a 81 anos. As características demográficas dos pacientes de todos os grupos estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes com ou sem doenças peri-implantares

|                             | GC<br>(n=35)               | MU<br>(n=15)            | PP<br>(n= 20)           |
|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Etnia <sup>∞</sup> (LE: FD) | 21:14 <sup>a</sup>         | 15: 0 <sup>a</sup>      | 15: 5                   |
| Sexo <sup>Σ</sup> (M: F)    | 2: 33 <sup>b</sup>         | 4: 11 <sup>b</sup>      | 4: 16                   |
| Idade <sup>Π</sup> (anos)   |                            |                         |                         |
| Mediana (máximo-<br>mínimo) | 60 (75-43) <sup>c, d</sup> | 74 (81-53) <sup>c</sup> | 72 (81-44) <sup>d</sup> |

\* GC: grupo controle; MU: grupo mucosite; PP: grupo periimplante

LE: leucoderma; FD: feoderma; M: masculino; F: feminino

<sup>∞</sup>Teste qui-quadrado,  $\chi^2 = 8.333$ ;  $p = 0.0039$

<sup>Σ</sup>Teste qui-quadrado,  $\chi^2 = 4.365$ ;  $p = 0.0367$

<sup>Π</sup> Teste Kruskal-Wallis,  $H = 24.77$ ;  $p < 0.0001$

Letras iguais indicam diferença estatística.

O sangramento à sondagem foi significativamente maior nos grupos MU e PP quando comparados ao grupo GC ( $p < 0.0001$ ). Quando comparamos os três grupos observamos que os pacientes do grupo PP tinham história familiar de periodontite ( $p = 0,0142$ ), periodontite em outros dentes ( $p = 0,0042$ ) e gengivite atual em outros dentes ( $p = 0,0051$ ), todos com diferença

significativa quando comparados ao grupo controle. Além disso, o grupo MU tinha gengivite atual em outros dentes significativamente maior que o grupo controle ( $p=0,0140$ ). As demais comparações não apresentaram diferença estatística.

Os dados clínicos dos pacientes com e sem doenças periimplantares estão demonstrados na tabela 2.

Tabela 2 - Dados clínicos dos pacientes com ou sem periimplantite

|                                                | GC<br>(n=35)               | MU<br>(n=15)            | PP<br>(n= 20)          |
|------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|------------------------|
| Sangramento marginal <sup>Δ</sup>              | 4 (11,4%) <sup>a, b</sup>  | 13 (86,6%) <sup>a</sup> | 15 (75%) <sup>b</sup>  |
| Região do implante (A:P)                       | 9:26                       | 5:10                    | 9:11                   |
| História de periodontite                       | 15 (42,4%)                 | 7 (46,6%)               | 13 (65%)               |
| História familiar de periodontite <sup>δ</sup> | 15 (42,8%) <sup>c</sup>    | 7 (46,6%)               | 13 (65%) <sup>c</sup>  |
| Periodontite em outros dentes <sup>¥</sup>     | 15 (42,8%) <sup>d</sup>    | 8 (53,3%)               | 13 (65%) <sup>d</sup>  |
| Gengivite atual em outros dentes <sup>£</sup>  | 24 (68,5%) <sup>e, f</sup> | 15 (100%) <sup>e</sup>  | 20 (100%) <sup>f</sup> |
| Bruxismo                                       | 11 (31,4%)                 | 6 (40%)                 | 10 (50%)               |
| Apertamento                                    | 11 (31,4%)                 | 6 (40%)                 | 10 (50%)               |

\* (A): anterior; (P): posterior; GC: grupo controle; MU: grupo mucosite; PP: grupo periimplante.

Δ Teste qui-quadrado,  $\chi^2= 26.49$ ,  $p<0.0001$ ;

δ Teste qui-quadrado,  $\chi^2= 8.513$ ,  $p=0,0142$ ;

¥ Teste qui-quadrado,  $\chi^2= 8.179$ ,  $p= 0,0042$ ;

£ Teste qui-quadrado,  $\chi^2=7.857$ ,  $p=0,0051$  (GC x PP);

£ Teste qui-quadrado,  $\chi^2= 6.044$ ,  $p=0,0140$  (GC x MU).

Letras iguais indicam diferença estatística.

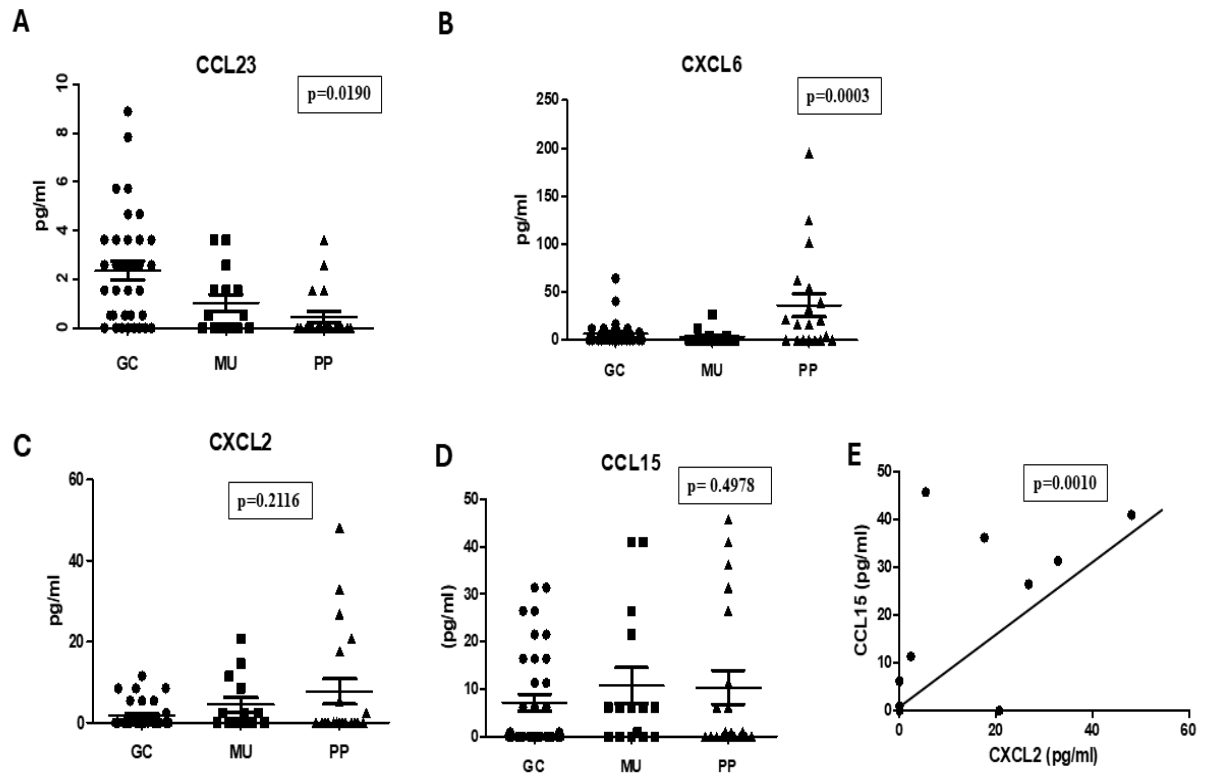
Durante análise das quimiocinas no fluido crevicular periimplantar observamos que os níveis da quimiocina CCL23 foram significativamente menores no grupo PP quando comparado ao grupo GC ( $p=0.0003$ ) (Figura 2A).

O grupo PP apresentou maiores níveis da quimiocina CXCL6 quando comparado aos demais grupos, com diferença significativa ( $p=0.0190$ ). Além disso, o grupo PP apresentou níveis de CXCL6 significativamente maiores que o grupo MU (Figura 2B).

Entretanto não houve diferença significativa entre os níveis da quimiocina CXCL2 e da quimiocina CCL15 entre os grupos, respectivamente  $p=0.2116$  e  $p= 0.4978$  (Figuras 2C e 2D).

No grupo PP houve correlação positiva e significativa entre as quimiocinas CXCL2 e CCL15 ( $p=0.0008$ ) (Tabela 3 e Figura 2E).

Figura 2 - Comparação entre os níveis de CCL23, CXCL2, CXCL6 e de CCL15 entre os grupos GC, MU e PP e correlação entre os níveis de CCL15 e de CXCL2 no grupo PP



Legenda – Análise das quimiocinas no fluido crevicular periimplantar. (A): Os níveis da quimiocina CCL23 foram significativamente menores no grupo PP quando comparado ao grupo GC ( $p=0.0003$ ); (B): O grupo PP apresentou maiores níveis da quimiocina CXCL6 quando comparado aos demais grupos, com diferença significativa ( $p=0.0190$ ). Além disso, o grupo PP apresentou níveis de CXCL6 significativamente maiores que o grupo MU; (C) e (D): Não houve diferença significativa entre os níveis da quimiocina CXCL2 e da quimiocina CCL15 entre os grupos, respectivamente  $p=0.2116$  e  $p=0.4978$ ; (E): No grupo PP houve correlação positiva e significativa entre as quimiocinas CXCL2 e CCL15 ( $p=0.0008$ )

Tabela 3 - Correlação de Spearman entre as quimiocinas CCL23, CXCL2, CXCL6 e CCL15 no grupo PP

|       | CCL23     | CXCL2      | CXCL6     | CCL15      |
|-------|-----------|------------|-----------|------------|
|       |           | S= 0.402   | S= -0.97  | S=0.178    |
| CCL23 | -         | (p=0,079)  | (p=0,685) | (p=0,454)  |
|       | S= 0.402  |            | S= -0.093 | S= 0.684   |
| CXCL2 | (p=0,079) | -          | (p=0,697) | (p=0,001)* |
|       | S= -0.097 | S= -0.093  |           | S= -0.397  |
| CXCL6 | (p=0,685) | (p=0,697)  | -         | (p=0,083)  |
|       | S= 0.178  | S= 0.684   | S= -0.397 |            |
| CCL15 | (p=0,454) | (p=0,001)* | (p=0,083) | -          |

\* Correlação de Spearman; Asterisco (\*) indica diferença estatística.

No grupo com mucosite não houve correlação significativa entre nenhuma das quimiocinas analisadas (Tabela 4).

Tabela 4 - Correlação de Spearman entre as quimiocinas CCL23, CXCL2, CXCL6 e CCL15 no grupo MU

|       | CCL23     | CXCL2     | CXCL6     | CCL15     |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|       |           | S= -0.402 | S= -0.251 | S=0.355   |
| CCL23 | -         | (p=0,882) | (p=0,368) | (p=0,194) |
|       | S= -0.402 |           | S= -0.101 | S= 0.204  |
| CXCL2 | (p=0,882) | -         | (p=0,719) | (p=0,465) |
|       | S= -0.251 | S= -0.101 |           | S= -0.053 |
| CXCL6 | (p=0,368) | (p=0,719) | -         | (p=0,851) |
|       | S= 0.355  | S= 0.204  | S= -0.053 |           |
| CCL15 | (p=0,194) | (p=0,465) | (p=0,851) | -         |

\* Correlação de Spearman.

## DISCUSSÃO

Com relação aos aspectos clínicos da cavidade oral, no presente estudo observamos que o sangramento à sondagem foi significativamente maior nos grupos MU e PP quando comparados ao GC, o que corrobora os achados de outros estudos, uma vez que sangramento à sondagem, eritema, edema e supuração são aspectos clínicos comumente encontrados nas doenças periimplantares<sup>22</sup>. Quando comparamos os três grupos observamos que os pacientes do grupo PP tinham história familiar de periodontite, periodontite em outros dentes e gengivite atual em outros dentes, todos com diferença significativa quando comparados ao grupo controle. Além disso, o grupo MU apresentava gengivite atual em outros dentes significativamente maior que no GC. Esses achados corroboram com outros estudos ao demonstrarem que pacientes com história familiar de periodontite e/ou periodontite e gengivite atuais em outros dentes apresentam maior probabilidade de desenvolver periimplantite<sup>27</sup>. Dessa forma, antes da realização do implante, torna-se fundamental a adequação do meio bucal e a conscientização dos pacientes quanto à higiene oral a fim de promover saúde periodontal colaborando para a prevenção das doenças periimplantares que podem provocar perda do implante.

Após a realização de um implante dentário é necessário que haja um equilíbrio no ambiente peri-implantar entre a proliferação bacteriana e a resposta imunológica do hospedeiro. O desequilíbrio entre esses fatores pode desencadear doenças inflamatórias locais, como a mucosite, que afeta apenas a mucosa periimplantar, e a periimplantite, na qual há envolvimento do osso que suporta o implante, o que pode provocar perda do elemento dental implantado<sup>28</sup>. Sabe-se que tanto na mucosite como na periimplantite existe ação de bactérias patogênicas que desencadeiam resposta imune inata através de células e de mediadores inflamatórios que podem provocar resposta inflamatória exacerbada contribuindo para a destruição dos tecidos periimplantares. Com relação à periimplantite, nosso grupo de pesquisa já descreveu o aumento de várias citocinas como de IL-17<sup>1,2,4</sup> de TGF-beta<sup>4</sup>, de IL-6 e IL-33<sup>2</sup>, além do aumento da expressão de moléculas relacionadas à inflamação como de CD15<sup>5</sup> e de HIF-1 alfa<sup>3,5</sup>.

Sabe-se que as quimiocinas exercem papel fundamental na resposta inflamatória através da ação quimiotática que permite a migração direcional de leucócitos durante a defesa do hospedeiro<sup>7</sup>, exercendo papel crucial no recrutamento de neutrófilos nas infecções microbianas<sup>8</sup>. Com relação às quimiocinas avaliadas, encontramos apenas um estudo que dosou os níveis de CXCL6 na periimplantite<sup>20</sup> e nenhum estudo que realizou a avaliação dos níveis das quimiocinas CXCL2, CCL15 e CCL23 nas doenças periimplantares. Portanto pouco se sabe a respeito da participação destas quimiocinas nas doenças periimplantares.

A quimiocina CCL23, em interação com o receptor CCR1, leva à produção de outras citocinas pró-inflamatórias e está envolvida na angiogênese, por meio da regulação positiva da expressão do receptor endotelial KDR/Flk-1 e do aumento da fosforilação de ERK induzida pelo Fator de Crescimento Endotelial Vascular<sup>19,29</sup>. Porém, já foi observado que a injeção de CCL23 em macacos e em coelhos reduziu a renovação de polimorfonucleares e de monócitos na medula óssea, bem como reduziu a quantidade dessas células, tanto circulantes, como recrutadas para o sítio de lesão<sup>30,31</sup>. No presente estudo a dosagem de CCL23 foi significativamente menor nos grupos com doença periimplantar, MU e PP, quando comparados ao grupo controle, o que nos leva a sugerir que existe predominância do perfil Th2 no grupo controle em relação aos demais grupos. Um estudo recente em modelo animal de periimplantite demonstrou que, com o avanço da doença inflamatória, houve elevação de células Th1 e Th17 em detrimento de Th2 nos linfonodos analisados<sup>32</sup>. Sabe-se que CCL23 tem sua expressão em monócitos induzida por IL-4, uma citocina do perfil Th2, por meio da via de sinalização STAT6<sup>33</sup>. Dessa maneira, sugerimos que a quimiocina CCL23, no ambiente periimplantar, relaciona-se mais ao processo de cicatrização, com predomínio de citocinas do perfil Th2, que à patogênese de afecções inflamatórias locais. Assim, os menores níveis de CCL23 no grupo com doenças periimplantares do presente estudo sugere que a doença periimplantar estaria em fase ativa, não estando presente ainda o processo de cicatrização tecidual e angiogênese.

Por outro lado, a quimiocina CXCL6 está relacionada, principalmente, à atração e à ativação de neutrófilos, sendo efetiva no combate a bactérias gram positivas e gram negativas associadas a infecções em mucosas, além de possuir ação angiogênica<sup>15</sup>. Em nosso estudo os níveis da quimiocina CXCL6 foram significativamente maiores no fluido crevicular do grupo PP, em relação aos grupos GC e MU. Nossos resultados estão de acordo com outro estudo recente onde os autores observaram maior recrutamento polimorfonuclear no grupo periimplantite em relação ao grupo controle, por meio da maior secreção das quimiocinas CXCL6 e CXCL8 por fibroblastos, especificamente aqueles do subgrupo CXCL13+ que exerceram atividade quimiotática sobre neutrófilos por meio da interação com os receptores CXCR1 e CXCR2<sup>20</sup>. Portanto sugerimos que os maiores níveis da quimiocina CXCL6 no grupo PP do presente estudo estariam colaborando para a intensificação da inflamação com consequente destruição tecidual na região periimplantar.

Além da CXCL6, a quimiocina CXCL2 também exerce efeitos pró-inflamatórios. Já foi demonstrado que produção de CXCL2 e CXCL1 por macrófagos e mastócitos teciduais é primordial para o recrutamento de neutrófilos nas fases iniciais do processo inflamatório<sup>10</sup>. Durante o processo de inflamação os próprios neutrófilos são importantes produtores de

CXCL2 e a interação dessa quimiocina com os receptores endoteliais ACKR1 facilita a diapedese de novas células imunológicas<sup>11</sup>. Além disso, um estudo mostrou que a injeção de lipopolissacarídeo (LPS) induziu a transcrição de CXCL2 em macrófagos da medula óssea, promovendo osteoclastogênese. Esse estudo demonstrou ainda que a neutralização de CXCL2, em um dos grupos que receberam LPS, reduziu a destruição óssea em relação ao grupo sem a neutralização da quimiocina<sup>12</sup>.

Entretanto, em nosso estudo não houve diferença estatisticamente significativa dos níveis de CXCL2 entre os pacientes do grupo controle e pacientes com doenças periimplantares. Nesse contexto, um estudo em modelo animal analisou a expressão gênica de marcadores inflamatórios em tecido mole peri-implantar, utilizando tecidos periodontais saudáveis e tecidos da mucosa oral de onde foram retirados os dentes previamente ao implante, sendo utilizados como controles. Este estudo demonstrou uma forte expressão de CXCL2 nos tecidos moles ao redor de implantes saudáveis durante todo o processo de cicatrização. Esse estudo descreveu ainda que a alta expressão de CXCL2 estaria associada com a criação de uma interface entre o implante e o tecido conjuntivo, o que funcionaria como importante mecanismo de defesa contra agressões bacterianas<sup>34</sup>.

A CCL15 é outra quimiocina com importantes efeitos pró-inflamatórios induzindo quimiotaxia, angiogênese e estimulando a produção de outras citocinas pró-inflamatórias<sup>16,17</sup>. Um estudo demonstrou um importante mecanismo de recrutamento de monócitos a partir do processamento enzimático de CCL15, catalisado por cathepsina G, presente em grânulos de neutrófilos<sup>18</sup>. Além de participar no recrutamento de monócitos, outro estudo demonstrou que a interação de CCL15 com o receptor CCR1 tem um papel crucial para o recrutamento de fibroblastos no processo de cicatrização. Dessa forma, a atividade quimiotática de CCL15 está relacionada ao processo de cicatrização de lesões teciduais<sup>35</sup>. Portanto, como no presente estudo não houve diferença significativa dos níveis de CCL15 entre os grupos, acreditamos que nos casos estudados, tanto a mucosite como a periimplantite encontravam-se na fase ativa da doença, onde os fenômenos pró-inflamatórios estariam acontecendo de forma mais intensa que os fenômenos reparativos, o que estaria colaborando para a persistência da inflamação com consequente intensificação da destruição tecidual.

## CONCLUSÃO

Sabendo que a CXCL6 exerce ação quimiotática para combate às bactérias e que a CCL23 está associada à angiogênese e à cicatrização, maiores níveis de CXCL6 e menores níveis de CCL23 no grupo PP sugere que essa doença estaria na fase inflamatória ativa e não na fase proliferativa, ou reparadora. Além disso, no grupo PP, o fato de termos encontrado correlação positiva e

significativa entre CXCL2, que possui ação pró-inflamatória, e de CCL15, associada com o processo cicatricial, demonstra balanço imunológico da atividade pró e anti-inflamatória na periimplantite. Entretanto novos estudos deverão ser realizados para compreender melhor a atuação dessas quimiocinas no processo inflamatório periimplantar a fim de traçar estratégias terapêuticas para minimizar os danos teciduais desencadeados pela intensificação da inflamação.

## AGRADECIMENTOS

Programa de Pós Graduação em Odontologia da Universidade de Uberaba (PPGO/UNIUBE) e Programa de Iniciação Científica da Universidade de Uberaba (PIBIC/UNIUBE); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); CEFORES/Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG).

## REFERÊNCIAS

1. Severino VO, Napimoga MH, de Lima Pereira SA. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Arch Oral Biol.* 2011 Aug;56(8):823-8. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.01.006
2. Severino VO, Beghini M, de Araújo MF, de Melo MLR, Miguel CB, Rodrigues WF, de Lima Pereira SA. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-33 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Arch Oral Biol.* 2016 Dec;72:194-199. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.08.021
3. Bertoldo BB, Paulo GO, Furtado TC de S, Pereira TL, Rodrigues Junior V, Rodrigues DBR, et al. New immunological aspects of peri-implantitis. *einstein (São Paulo)* [Internet]. 2024 Mar 8;22:eAO0396. doi: 10.31744/einstein\_journal/2024AO0396
4. de Araújo MF, Filho AFL, da Silva GP, de Melo MLR, Napimoga MH, Rodrigues DBR, et al. Evaluation of peri-implant mucosa: Clinical, histopathological and immunological aspects. *Archives of Oral Biology.* 2014 May;59(5):470–8. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.01.011
5. de Araújo MF, Etchebehere RM, de Melo MLR, Beghini M, Severino VO, de Castro Côbo E, et al. Analysis of CD15, CD57 and HIF-1 $\alpha$  in biopsies of patients with peri-implantitis. *Pathology, Research and Practice* [Internet]. 2017 Sep 1;213(9):1097–101. doi: 10.1016/j.prp.2017.07.020
6. Lindhe J, Meyle J; Group D of European Workshop on Periodontology. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008 Sep;35(8 Suppl):282-5. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x
7. Starr AE, Dufour A, Maier J, Overall CM. Biochemical analysis of matrix metalloproteinase activation of chemokines CCL15 and CCL23 and increased

glycosaminoglycan binding of CCL16. *J Biol Chem*. 2012 Feb 17;287(8):5848-60. doi: 10.1074/jbc.M111.314609

8. Sawant KV, Sepuru KM, Penaranda B, Lowry E, Garofalo RP, Rajarathnam K. Chemokine Cxcl1-Cxcl2 heterodimer is a potent neutrophil chemoattractant. *J Leukoc Biol*. 2023 Nov 24;114(6):666-671. doi: 10.1093/jleuko/qiad097

9. Shao Z, Shen Q, Yao B, Mao C, Chen LN, Zhang H, Shen DD, Zhang C, Li W, Du X, Li F, Ma H, Chen ZH, Xu HE, Ying S, Zhang Y, Shen H. Identification and mechanism of G protein-biased ligands for chemokine receptor CCR1. *Nat Chem Biol*. 2022 Mar;18(3):264-271. doi: 10.1038/s41589-021-00918-z

10. De Filippo K, Dudeck A, Hasenberg M, Nye E, van Rooijen N, Hartmann K, Gunzer M, Roers A, Hogg N. Mast cell and macrophage chemokines CXCL1/CXCL2 control the early stage of neutrophil recruitment during tissue inflammation. *Blood*. 2013 Jun 13;121(24):4930-7. doi: 10.1182/blood-2013-02-486217

11. Girbl T, Lenn T, Perez L, Rolas L, Barkaway A, Thiriot A, et al. Distinct Compartmentalization of the Chemokines CXCL1 and CXCL2 and the Atypical Receptor ACKR1 Determine Discrete Stages of Neutrophil Diapedesis. *Immunity* [Internet]. 2018 Dec 18;49(6):1062-1076.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.09.018>

12. Ha J, Lee Y, Kim HH. CXCL2 mediates lipopolysaccharide-induced osteoclastogenesis in RANKL-primed precursors. *Cytokine*. 2011 Jul;55(1):48–55. doi: 10.1016/j.cyto.2011.03.026

13. Kebschull M, Demmer R, Behle JH, Pollreis A, Heidemann J, Belusko PB, Celenti R, Pavlidis P, Papapanou PN. Granulocyte chemotactic protein 2 (gcp-2/cxcl6) complements interleukin-8 in periodontal disease. *J Periodontal Res*. 2009 Aug;44(4):465-71. doi: 10.1111/j.1600-0765.2008.01134.x

14. Dai CL, Yang HX, Liu QP, Rahman K, Zhang H. CXCL6: A potential therapeutic target for inflammation and cancer. *Clinical and Experimental Medicine*. 2023 Aug 23;23(8):4413–27. doi: 10.1007/s10238-023-01209-8

15. Linge HM, Collin M, Nordenfelt P, Mörgelin M, Malmsten M, Egesten A. The human CXC chemokine granulocyte chemotactic protein 2 (GCP-2)/CXCL6 possesses membrane-disrupting properties and is antibacterial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Jul;52(7):2599-607. doi: 10.1128/AAC.00028-08

16. Hwang J, Chan Woo Kim, Kyung No Son, Kyu Yeon Han, Kyung Hee Lee, Kleinman HK, et al. Angiogenic activity of human CC chemokine CCL15 in vitro and in vivo. *FEBS Letters*. 2004 Jun 20;570(1-3):47–51. doi: 10.1016/j.febslet.2004.06.023

17. Maurer M, von Stebut E. Macrophage inflammatory protein-1. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004 Oct;36(10):1882-6. doi: 10.1016/j.biocel.2003.10.019

18. Richter R, Bistrrian R, Escher S, Forssmann WG, Vakili J, Henschler R, Spodsborg N, Frimpong-Boateng A, Forssmann U. Quantum proteolytic activation of chemokine CCL15 by

neutrophil granulocytes modulates mononuclear cell adhesiveness. *J Immunol.* 2005 Aug 1;175(3):1599-608. doi: 10.4049/jimmunol.175.3.1599

19. Simats A, García-Berrocso T, Penalba A, Giralt D, Llovera G, Jiang Y, Ramiro L, Bustamante A, Martinez-Saez E, Canals F, Wang X, Liesz A, Rosell A, Montaner J. CCL23: a new CC chemokine involved in human brain damage. *J Intern Med.* 2018 May;283(5):461-475. doi: 10.1111/joim.12738

20. Li J, Ye LJ, Dai YW, Wang HW, Gao J, Shen YH, Wang F, Dai QG, Wu YQ. Single-cell analysis reveals a unique microenvironment in peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 2024 Apr 2. doi: 10.1111/jcpe.13982

21. Barbosa J, de C, Soares T, Douglas Reis Abdalla, Fabiane Minin Andrade, Bárbara Bellocchio Bertoldo, et al. Immunological evaluation of the crevicular fluid in patients with gingivitis, periodontitis, and peri-implantitis: a 1-year cross-sectional study. *Research, Society and Development.* 2021 Oct 4;10(13):e41101320756-e41101320756. doi: 10.33448/rsd-v10i13.20756

22. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology.* 2018 Jun;89(1):S313–8. doi: 10.1002/JPER.17-0739

23. Laura Lo Bianco, Montevecchi M, Ostanello M, Checchi V. Recognition and treatment of peri-implant mucositis: Do we have the right perception? A structured review. *Dental and Medical Problems.* 2021 Dec 28;58(4):545–54. doi: 10.17219/dmp/136359

24. Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S304-S312. doi: 10.1002/JPER.17-0588

25. Cutrim A, Vanessa Renata Santos, João Batista César-Neto, Poliana Mendes Duarte. Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels After Surgical Anti-Infective Mechanical Therapy for Peri-Implantitis: A 12-Month Follow-Up. *Journal of periodontology.* 2009 Apr 1;80(4):693–9. doi: 10.1902/jop.2009.080521

26. Gustavo Fatureto Escobar, Douglas Reis Abdalla, Beghini M, Valeria Bisinoto Gotti, Virmondes Rodrigues Junior, Marcelo Henrique Napimoga, et al. Levels of Pro and Anti-inflammatory Citokynes and C-Reactive Protein in Patients with Chronic Periodontitis Submitted to Nonsurgical Periodontal Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018 Jul 27;19(7):1927–33. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.7.1927

27. Aguirre-Zorzano LA, Estefanía-Fresco R, Telletxea O, Bravo M. Prevalence of peri-implant inflammatory disease in patients with a history of periodontal disease who receive supportive periodontal therapy. *Clin Oral Implants Res.* 2015 Nov;26(11):1338-44. doi: 10.1111/clr.12462

28. Heitz-Mayfield LJA. Peri-implant mucositis and peri-implantitis: key features and differences. *Br Dent J.* 2024 May;236(10):791-794. doi: 10.1038/s41415-024-7402-z

29. Han KY, Kim CW, Lee TH, Son Y, Kim J. CCL23 up-regulates expression of KDR/Flk-1 and potentiates VEGF-induced proliferation and migration of human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Apr 24;382(1):124-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.02.149
30. Goto Y, Hiramatsu Y, Ageyama N, Mathis BJ, Maki N, Matsubara M, Inoue Y, Sato Y. Myeloid Progenitor Inhibitory Factor-1 (CCL23) Inhibits Lung Leukocyte Recruitment in a Primate Cardiopulmonary Bypass-Induced Pulmonary Ischaemia Model. *Heart Lung Circ*. 2023 Mar;32(3):424-433. doi: 10.1016/j.hlc.2022.11.017
31. Shih CH, van Eeden SF, Goto Y, Hogg JC. CCL23/myeloid progenitor inhibitory factor-1 inhibits production and release of polymorphonuclear leukocytes and monocytes from the bone marrow. *Exp Hematol*. 2005 Oct;33(10):1101-8. doi: 10.1016/j.exphem.2005.06.028
32. Zhang H, Sun M, Xu H, Huang H. Th-Cell Subsets of Submandibular Lymph Nodes in Peri-Implantitis. *J Craniofac Surg*. 2024 Mar-Apr 01;35(2):692-698. doi: 10.1097/SCS.00000000000009927
33. Novak H, Müller A, Harrer N, Günther C, Carballido JM, Woisetschlager M. CCL23 expression is induced by IL-4 in a STAT6-dependent fashion. *J Immunol*. 2007 Apr 1;178(7):4335-41. doi: 10.4049/jimmunol.178.7.4335
34. Asami Y, Sasaki H, Harada A, Hanazawa K, Kobayashi T, Mori G, Yajima Y. Rat peri-implant soft tissue specifically expressed CXCL2 on titanium implant during wound healing. *J Biomed Mater Res A*. 2022 Apr;110(4):899-908. doi: 10.1002/jbm.a.37337
35. Pang N, Lin Z, Wang X, Xu L, Xu X, Huang R, Li X, Li X, Li J. Endothelial cell-derived CCL15 mediates the transmigration of fibrocytes through the CCL15-CCR1 axis in vitro. *Mol Med Rep*. 2020 Dec;22(6):5339-5347. doi: 10.3892/mmr.2020.11610

## 5 CONCLUSÃO

No presente estudo, encontrou-se maiores níveis de CXCL6 e menores níveis de CCL23 no grupo PP sugerindo que essa doença estaria na fase inflamatória ativa e não na fase proliferativa, ou reparadora. Além disso, no grupo PP, foi encontrado correlação positiva e significativa entre CXCL2, que possui ação pró-inflamatória, e de CCL15, associada com o processo cicatricial, demonstra balanço imunológico da atividade pró e anti-inflamatória na periimplantite. No entanto novos estudos devem ser realizados para compreender melhor a ação das quimiocinas nas doenças periimplantares.

## REFERÊNCIAS

- AGUIRRE-ZORZANO LA, ESTEFANÍA-FRESCO R, TELLETXE O, BRAVO M. Prevalence of peri-implant inflammatory disease in patients with a history of periodontal disease who receive supportive periodontal therapy. **Clin Oral Implants Res.** Nov;26(11):1338-44, 2015;
- ASAMI Y, SASAKI H, HARADA A, HANAZAWA K, KOBAYASHI T, MORI G, *et.al.* Rat peri-implant soft tissue specifically expressed CXCL2 on titanium implant during wound healing. **J Biomed Mater Res A.** Apr;110(4):899-908, 2022;
- BARBOSA, J., FURTADO, T. C. de S.; ASSUNÇÃO, T. S. F. de .; ABDALLA, D. R. .; ANDRADE, F. M.; BERTOLDO, B. B.; *et al.* Immunological evaluation of the crevicular fluid in patients with gingivitis, periodontitis, and peri-implantitis: a 1-year cross-sectional study. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e41101320756-e41101320756, 4 out. 2021;
- BERGLUNDH. T, ARMITAGE G., ARAUJO M.G., AVILA-ORTIZ G., BLANCO J., CAMARGO P.M., *et al.* Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **Journal of Clinical Periodontology.** Jun;45(s20):S286–91, 2018;
- BERTOLDO, B. B., PAULO, G. O., FURTADO, T. C. de S., PEREIRA, T. L., RODRIGUES JUNIOR, V., RODRIGUES, D. B. R., *et al.* New immunological aspects of peri-implantitis. **Einstein** (São Paulo), v. 22, p. eAO0396, 8 mar. 2024;
- CERBASI, K. P. Etiologia bacteriana e tratamento da peri-implantite. **Innovations Implant Journal**, 5(1), 50-55, 2010;
- CUNHA, R. H. R.; GODINHO, N. DE D. C.; GUEDES, C. DO C. F. V. Peri-implantite: etiologia, diagnóstico e tratamento. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 5, p. e7212541492, 3 maio 2023;
- CUTRIM A, SANTOS, V. R., CÉSAR-NETO, J. B., DUARTE, P. M. Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels After Surgical Anti-Infective Mechanical Therapy for Peri-Implantitis: A 12-Month Follow-Up. **Journal of periodontology.** Apr 1;80(4):693–9, 2009;
- DAI, C.-L., YANG, H. X., LIU, Q. P., RAHMAN, K., & ZHANG, H. CXCL6: A potential therapeutic target for inflammation and cancer. *Clinical and Experimental Medicine*, v. 23, n. 8, p. 4413–4427, 23 ago. 2023;
- DE ARAÚJO M.F., ETCHEBEHER R.M., DE MELO M.L.R., BEGHINI M., SEVERINO V.O., DE CASTRO CÔBO E., *et al.* Analysis of CD15, CD57 and HIF-1 $\alpha$  in biopsies of patients with peri-implantitis. **Pathology, Research and Practice** [Internet]. Sep 1 [cited 2022 Mar 8];213(9):1097–101.2017;
- DE ARAÚJO, M. F., FILHO, A. F., DA SILVA, G. P., DE MELO, M. L., NAPIMOGA, M. H., RODRIGUES, D. B., *et al.* Evaluation of peri-implant mucosa: Clinical, histopathological and immunological aspects. *Archives of Oral Biology*, v. 59, n. 5, p. 470–478, maio 2014;

DE FILIPPO, K. et al. Mast cell and macrophage chemokines CXCL1/CXCL2 control the early stage of neutrophil recruitment during tissue inflammation. *Blood*, v. 121, n. 24, p. 4930–4937, 13 jun. 2013;

ESCOBAR, G. F., ABDALLA, D. R., BEGHINI, M., GOTTI, V. B., JUNIOR, V. R., NAPIMOGA, M. H.; RIBEIRO, B. M., RODRIGUES, D. B. R., *et al* .Levels of Pro and Anti-inflammatory Citokynes and C-Reactive Protein in Patients with Chronic Periodontitis Submitted to Nonsurgical Periodontal Treatment. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, 19(7), 1927-1933. 10.22034/APJCP.2018.19.7.1927,2018;

FAURA, J., BUSTAMANTE, A., PENALBA, A., GIRALT, D., SIMATS, A., MARTÍNEZ-SÁEZ, E., *et al*. CCL23: A Chemokine Associated with Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 73, n. 4, p. 1585–1595, 18 fev. 2020;

FONSECA, Fabio José Persegani Oliva da et al. Expressão de citocinas na saliva e fluido periimplantar de pacientes com periimplantite. **UERJ**.2012;

FRANCIO, L., *et al* Tratamento da periimplantite: revisão da literatura. **RSBO Revista Sul-Brasileira de Odontologia**, 5(2), 75-81,2008;

GIRBL, T., LENN, T., PEREZ, L., ROLAS, L., BARKAWAY, A., THIRIOT, A., *et al*. Distinct Compartmentalization of the Chemokines CXCL1 and CXCL2 and the Atypical Receptor ACKR1 Determine Discrete Stages of Neutrophil Diapedesis. **Immunity**, v. 49, n. 6, p. 1062-1076.e6, 18 dez. 2018;

GOTO Y, HIRAMATSU Y, AGEYAMA N, MATHIS BJ, MAKI N, MATSUBARA M, *et al*. Myeloid Progenitor Inhibitory Factor-1 (CCL23) Inhibits Lung Leukocyte Recruitment in a Primate Cardiopulmonary Bypass-Induced Pulmonary Ischaemia Model. **Heart Lung Circ**. Mar;32(3):424-43, 2023;

HA, J.; LEE, Y.; KIM, H.-H. CXCL2 mediates lipopolysaccharide-induced osteoclastogenesis in RANKL-primed precursors. **Cytokine**, v. 55, n. 1, p. 48–55, jul. 2011;

HAN K.Y, KIM C.W, LEE T.H, SON Y, KIM J. CCL23 up-regulates expression of KDR/Flk-1 and potentiates VEGF-induced proliferation and migration of human endothelial cells. **Biochem Biophys Res Commun**. Apr 24;382(1):124-8, 2009;

HEITZ-MAYFIELD LJA. Peri-implant mucositis and peri-implantitis: key features and differences. **Br Dent J**. May;236(10):791-794,2024;

HEITZMAYFIELD, L. J A.; SALVI, G.E. Peri-implant mucositis. **Journal of Periodontology**, Austrália, ano 2018, v. 89, n. 1, p. 257-266, 21 jun. 2018;

HWANG, J., KIM, C. W., SON, K. N., HAN, K. Y., LEE, K. H., Kleinman, H. *et al*. Angiogenic activity of human CC chemokine CCL15 in vitro and in vivo. **FEBS Letters**, v. 570, n. 1-3, p. 47–51, 20 jun. 2004;

KEBSCHULL, M., DEMMER, R., BEHLE, J. H., POLLREISZ, A., HEIDEMANN, J.,

BELUSKO, P. B. *et al.* Granulocyte chemotactic protein 2 (gcp-2/cxcl6) complements interleukin-8 in periodontal disease. **Journal of Periodontal Research**, v. 44, n. 4, p. 465–471, ago. 2009;

KINANE, Denis F.; STATHOPOULOU, Panagiota G.; PAPAPANOU, Panos N. Doenças periodontais. **Nature revisa Disease primers** , v. 3, n. 1, pág. 1-14, 2017;

KWON, T.; LAMSTER, I. B.; LEVIN, L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. **International Dental Journal**, v. 71, n. 6, 5 dez. 2020;

LAURA LO BIANCO, MONTEVECCHI M, OSTANELLO M, CHECCHI V. Recognition and treatment of peri-implant mucositis: Do we have the right perception? A structured review. **Dental and Medical Problems**. Dec 28;58(4):545–54, 2021;

LI J, Ye LJ, DAI YW, WANG HW, GAO J, SHEN YH, WANG F, *et al.* Single-cell analysis reveals a unique microenvironment in peri-implantitis. **J Clin Periodontol** Apr 2, 2024;

LINDHE, J.; MEYLE, J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 35, n. 8, p. 282–285, set. 2008;

LINGE, H. M., COLLIN M, PONTUS N., MATTHIAS M., MALMSTEN M, ARNE E. The Human CXCL Chemokine Granulocyte Chemotactic Protein 2 (GCP-2)/CXCL6 Possesses Membrane-Disrupting Properties and Is Antibacterial. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 7, p. 2599–2607, 1 jul. 2008;

MAURER, M.; ESTHER VON STEBUT. Macrophage inflammatory protein-1. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 36, n. 10, p. 1882–1886, 1 out. 2004;

MITTAL, P. *et al.* ORIGINAL ARTICLE: CXCL6 (Granulocyte Chemotactic Protein-2): A Novel Chemokine Involved in the Innate Immune Response of the Amniotic Cavity. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 60, n. 3, p. 246–257, 13 ago. 2008;

NOVAK H, MÜLLER A, HARRER N, GÜNTHER C, CARBALLIDO JM, Woisetschlager M. CCL23 expression is induced by IL-4 in a STAT6-dependent fashion. **J Immunol**. Apr 1;178(7):4335-41, 2007;

PANG N, LIN Z, WANG X, XU L, XU X, HUANG R, *et al.* Endothelial cell-derived CCL15 mediates the transmigration of fibrocytes through the CCL15-CCR1 axis in vitro. **Mol Med Rep**. Dec;22(6):5339-5347. 2020;

RENVERT S., PERSSON G.R., PIRIH F.Q., CAMARGO P.M. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. **Journal of Periodontology**. Jun;89:S304–12, 2018;

RICHTER, R., BISTRAN R., ESCHER S., WOLF-GEORG F., VAKILI J., REINHARD H., *et al.* Quantum Proteolytic Activation of Chemokine CCL15 by Neutrophil Granulocytes Modulates Mononuclear Cell Adhesiveness. **The Journal of Immunology**. 2005;

SAWANT, K. V., SEPURU, K. M., PENARANDA, B., LOWRY, E., GAROFALO, R. P., & RAJARATHNAM, K. Chemokine Cxcl1–Cxcl2 heterodimer is a potent neutrophil chemoattractant. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 114, n. 6, p. 666–671, 25 ago. 2023;

SCHWARZ, F., DERKS, J., MONJE, A., & WANG, H. L. Peri-implantitis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. S20, p. S246–S266, jun. 2018;

SEVERINO, V. O.; NAPIMOGA, M. H.; DE LIMA PEREIRA, S. A. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. **Archives of Oral Biology**, v. 56, n. 8, p. 823–828, ago. 2011;

SEVERINO, V.O, BEGHINI M, DE ARAÚJO M.F, DE MELO M.L.R., MIGUEL C.B., RODRIGUES W., *et al.* Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-33 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant mucositis and peri-implantitis. **Archives of Oral Biology**. Dec;72:194–9. 2016;

SHAO, Z., SHEN, Q., YAO, B., MAO, C., CHEN, L. N., ZHANG, H. *et al.* Identification and mechanism of G protein-biased ligands for chemokine receptor CCR1. **Nature Chemical Biology**, v. 18, n. 3, p. 264–271, 1 mar. 2022;

SHIH CH, VAN EEDEN SF, GOTO Y, HOGG JC. CCL23/myeloid progenitor inhibitory factor-1 inhibits production and release of polymorphonuclear leukocytes and monocytes from the bone marrow. **Exp Hematol**.Oct;33(10):1101-8, 2005;

SHIMIZU, Y.; DOBASHI, K. CC-Chemokine CCL15 Expression and Possible Implications for the Pathogenesis of IgE-Related Severe Asthma. **Mediators of Inflammation**, v. 2012, p. 1–7, 2012;

SIMATS A., GARCÍA-BERROCOSO T., PENALBA A., GIRALT D., LLOVERA G., JIANG Y., *et al.* CCL23: a new CCchemokine involved in human brain damage. **Journal of Internal Medicine**. Mar 5;283(5):461–75. 2018;

SLOTS, J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. **Periodontology** 2000, v. 75, n. 1, p. 7–23, 31 jul. 2017;

STARR, A. E. *et al.* Biochemical Analysis of Matrix Metalloproteinase Activation of Chemokines CCL15 and CCL23 and Increased Glycosaminoglycan Binding of CCL16. **Jornal of Biological Chemistry** .v. 287, n. 8, p. 5848–5860, 1 fev. 2012;

ZHANG H, SUN M, XU H, HUANG H. Th-Cell Subsets of Submandibular Lymph Nodes in Peri-Implantitis. **J Craniofac Surg**. Mar-Apr 01;35(2):692-698, 2024;

ZITZMANN, N. U.; BERGLUNDH, T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 35, p. 286–291, set. 2008

## ANEXO I APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

UNIVERSIDADE DE UBERABA -  
UNIUBE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA DO FLUIDO CREVICULAR E DA GENGIVA MARGINAL DE PACIENTES COM PERIODONTITE E COM PERI-IMPLANTITE.

**Pesquisador:** Sanívia Aparecida de Lima Pereira

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 64947717.0.0000.5145

**Instituição Proponente:** Sociedade Educacional Uberabense

**Patrocinador Principal:** Sociedade Educacional Uberabense

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.457.394

#### Apresentação do Projeto:

O título do projeto em tela é "AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA DO FLUIDO CREVICULAR E DA GENGIVA MARGINAL DE PACIENTES COM PERIODONTITE E COM PERI-IMPLANTITE", e traz a hipótese de que pacientes com periodontite crônica apresentam maior probabilidade de desenvolver peri-implantite.

O projeto está bem fundamentado e traz uma extensa introdução sobre o tema abordando as principais causas e consequências da periodontite e das doenças peri-implantares. Para alcançar os objetivos propostos, os pesquisadores contarão com 30 pacientes com periodontite e indicação de exodontia com posterior instalação de implantes. Estes pacientes foram/serão selecionados no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2018 durante consulta de acompanhamento dos implantes numa clínica odontológica da rede privada na cidade de Uberaba. Após o exame clínico, serão obtidas radiografias intra-orais periapicais para cada dente utilizando a técnica do paralelismo com posicionador radiográfico para avaliar a perda óssea periodontal. Nestes será coletado fluido crevicular e fragmentos de gengiva, antes e após seis meses decorrentes da instalação do implante dentário. O fluido coletado será processado para o ensaio imunoenzimático (ELISA), e os fragmentos de gengiva serão preparados para a imunohistoquímica, ambos com a finalidade de avaliar citocinas pró e anti-inflamatórias. Além disso, as amostras serão processadas histologicamente, coradas pelo corante HE para avaliação do processo inflamatório e pelo corante

|                                |                    |                       |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------|
| Endereço: Av.Nene Sabino, 1801 |                    | CEP: 38.055-500       |
| Bairro: Universitário          |                    |                       |
| UF: MG                         | Município: UBERABA |                       |
| Telefone: (34)3319-8811        | Fax: (34)3314-8910 | E-mail: cep@uniube.br |

## UNIVERSIDADE DE UBERABA - UNIUBE



Continuação do Parecer: 2.457.394

Picrossirius para quantificação de colágeno.

Os critérios de exclusão para a seleção dos pacientes serão os seguintes: realização de terapia periodontal há menos de 1 ano; presença de doenças sistêmicas relevantes; uso de antibióticos ou anti-inflamatórios nos últimos seis meses; pacientes fumantes, etilistas crônicos; pacientes com doenças sistêmicas; gestantes; lactantes; implantes com mobilidade ou supuração e aqueles pacientes que não concordarão assinar o termo de consentimento.

As análises estatísticas serão realizadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para a avaliação da normalidade, e Mann Whitney para variáveis com distribuição não-normal quando realizada a comparação entre os dois grupos (com ou sem peri-implantite). Para variáveis qualitativas (masculino/feminino; caucasiano/não caucasiano) será utilizado o teste exato de Fisher. O nível de significância assumido será de 5% ( $p < 0,05$ ).

Os pesquisadores esperam que os dados obtidos possam auxiliar em traçar um perfil de resposta imunológica que compare as duas doenças em um único paciente, com a finalidade de prevenir insucessos na evolução da osseointegração dos implantes dentários.

### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Realizar avaliação imunológica do fluido crevicular e da gengiva marginal em pacientes com periodontite e peri-implantite.

Objetivo Secundário:

Comparar a intensidade de inflamação, a porcentagem de colágeno e a expressão de citocinas no fluido crevicular e na gengiva antes e após 1 ano da instalação do implante dentário.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos

De acordo com os proponentes "não haverá riscos para o paciente porque a coleta do fluido crevicular não provocará dor nem desconforto. Da mesma forma a coleta dos fragmentos de gengiva serão realizadas sob anestesia local e como forma do tratamento dos pacientes com peri-implantite ou periodontite. Dos pacientes controles serão coletados fragmentos do tecido peri-

Endereço: Av.Nene Sabino, 1801

Bairro: Universitário

CEP: 38.055-500

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3319-8811

Fax: (34)3314-8910

E-mail: cep@uniube.br

## UNIVERSIDADE DE UBERABA - UNIUBE



Continuação do Parecer: 2.457.394

implantar na região adjacente à gengiva que será aberta para colocação de um novo implante. Não haverá perda de confidencialidade, pois os pacientes serão identificados por números”.

### Benefícios

Os benefícios estão voltados em traçar um perfil de resposta imunológica que compare essas duas doenças em um único paciente, com a finalidade de prevenir insucessos na evolução da osseointegração dos implantes dentários.

### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente projeto está bem fundamentado e a metodologia atende aos princípios éticos em pesquisa.

### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto está devidamente assinada, indicando corretamente a Instituição proponente (Universidade de Uberaba); além disso, o declarante menciona estar ciente da resolução 466/12, a qual será cumprida;

---

A carta de autorização da Policlínica Getúlio Vargas, onde as amostras serão coletadas, está devidamente assinada pelo prof. Anderson Silva CRO-16754-MG, e com a ciência do prof. Dr. Luis Henrique Borges, diretor do curso de Odontologia da UNIUBE.

O TCLE vem com uma linguagem mais acessível ao público, embora ainda encontramos alguns termos de difícil entendimento ao leigo como a transcrição do objetivo da pesquisa dentro do mesmo. Contudo, este é explicado ao longo do termo. Os benefícios são apresentados, assim como medidas para evitar eventual perda da confidencialidade. Além disso, traz o cabeçalho correto e os contatos do responsável pela pesquisa, da Policlínica e do CEP da UNIUBE.

### Recomendações:

Não há

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os proponentes adequaram o projeto, TCLE e encaminharam a carta de autorização da Policlínica.

|                                |                    |                       |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------|
| Endereço: Av.Nene Sabino, 1801 |                    | CEP: 38.055-500       |
| Bairro: Universitário          |                    |                       |
| UF: MG                         | Município: UBERABA |                       |
| Telefone: (34)3319-8811        | Fax: (34)3314-8910 | E-mail: cep@uniube.br |

# UNIVERSIDADE DE UBERABA - UNIUBE



Continuação do Parecer: 2.457.394

De acordo com a avaliação realizada assinalo o referido projeto como APROVADO, salvo melhor juízo feito pelos membros do CEP-UNIUBE.

## Considerações Finais a critério do CEP:

Em 21/12/2017 a plenária votou de acordo com o relator, pela aprovação da proposta, lembrando o proponente do compromisso com o que trata as Resoluções 466/12 e 510/2016, especialmente no que diz respeito a entrega dos Relatórios Parcial e Final da pesquisa ao CEP.

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

| Tipo Documento                                            | Arquivo                                      | Postagem               | Autor                             | Situação |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_832915.pdf | 05/12/2017<br>15:31:32 |                                   | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | projeto.doc                                  | 04/12/2017<br>16:48:14 | Sanívia Aparecida de Lima Pereira | Aceito   |
| Parecer Anterior                                          | PARECER.pdf                                  | 04/12/2017<br>16:22:16 | Sanívia Aparecida de Lima Pereira | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.docx                                    | 04/12/2017<br>15:42:22 | Sanívia Aparecida de Lima Pereira | Aceito   |
| Folha de Rosto                                            | folhoderosto.pdf                             | 04/12/2017<br>14:18:58 | Sanívia Aparecida de Lima Pereira | Aceito   |
| Justificativa de Ausência                                 |                                              |                        |                                   |          |
| Folha de Rosto                                            | folhoderosto.pdf                             | 04/12/2017<br>14:43:53 | Sanívia Aparecida de Lima Pereira | Aceito   |
| Outros                                                    | Autorizacao1.jpeg                            | 04/12/2017<br>14:41:42 | Sanívia Aparecida de Lima Pereira | Aceito   |
| Outros                                                    | Autorizacao.jpeg                             | 04/12/2017<br>14:36:15 | Sanívia Aparecida de Lima Pereira | Aceito   |

## Situação do Parecer:

Aprovado

## Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av.Nene Sabino, 1801

Bairro: Universitário

CEP: 38.055-500

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3319-8811

Fax: (34)3314-8910

E-mail: cep@uniube.br

UNIVERSIDADE DE UBERABA -  
UNIUBE



Continuação do Parecer: 2.457.394

UBERABA, 27 de Dezembro de 2017

---

**Assinado por:**  
**Geraldo Thedei Junior**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av.Nene Sabino, 1801

**Bairro:** Universitário

**CEP:** 38.055-500

**UF:** MG

**Município:** UBERABA

**Telefone:** (34)3319-8811

**Fax:** (34)3314-8910

**E-mail:** cep@uniube.br

**ANEXO II**  
**COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO**

[cmbio] Agradecimento pela  
submissão

Caixa de entrada



Roberto Pau... 18/12/2024

para Sanivia, mim,...



Olá,

Revista Ciências Médicas e Biológicas submeteu o manuscrito, "O papel das quimiocinas na destruição dos tecidos periimplantares" ao periódico Revista de Ciências Médicas e Biológicas.

Se você tiver alguma dúvida, entre em contato conosco. Agradecemos por considerar este periódico para publicar o seu trabalho.

**Roberto Paulo** Correia de Araújo

---

Revista de  
Ciências Médicas Biológicas The Journal of Medical and  
Biological Sciences [http://www.  
cienciasmedicasbiologicas.ufba.br/](http://www.cienciasmedicasbiologicas.ufba.br/)

## ANEXO III

### NORMAS DA REVISTA CIÊNCIAS MÉDICAS E BIOLÓGICAS

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ✓ | A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao Editor".                                                                                                                                        |
| ✓ | Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF (desde que não ultrapassem 2MB)                                                                                                                                                                                           |
| ✓ | URLs para as referências foram informadas quando necessário.                                                                                                                                                                                                                                            |
| ✓ | O texto está em espaço 1,5; usar uma fonte de 12-pontos Times New Roman; as figuras e tabelas inseridas no próprio texto, e não no final do documento, como anexos.                                                                                                                                     |
| ✓ | O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em <a href="#">Instruções para Autores</a> , na seção Sobre a Revista.                                                                                                                                                         |
| ✓ | A identificação de autoria do trabalho removida do arquivo e da opção Propriedades no Word, garantindo desta forma o critério de sigilo da revista, caso submetido para avaliação por pares (ex.: artigos), conforme instruções disponíveis em <a href="#">Assegurando a Avaliação Cega por Pares</a> . |
| ✓ | No momento da submissão o autor deve informar todos os outros coautores com titulação atual e as instituições a que são vinculados. Assim como o número do ORCID.                                                                                                                                       |

## Diretrizes para Autores

### 1 NORMAS EDITORIAIS

**1.1** Os trabalhos científicos submetidos à publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico, e versarão sobre temas das áreas médica, biológica e correlatas, enquadrados na seguinte classificação:

**Editorial** – cuja autoria deve ser decidida pelo editor científico, podendo ser redigido por terceiros em atendimento à solicitação do Conselho Editorial.

**Artigos originais** – resultados novos e consolidados de pesquisa experimental ou teórica, apresentados de maneira abrangente e discutidos em suas aplicações, compreendendo de 15 a 25 páginas.

**Artigos de divulgação** – resultados novos de pesquisa experimental ou teórica em forma de nota prévia, apresentando e discutindo experimentos, observações e resultados, compreendendo de 15 a 25 páginas.

**Artigos de revisão** – textos que reúnam os principais fatos e idéias em determinado domínio de pesquisa, estabelecendo relações entre eles e evidenciando estrutura e conceitual própria do domínio, abrangendo de 8 a 12 páginas.

**Casos clínicos** – descrição de casos clínicos com revisão da literatura e discussão, apresentados em 8 a 15 páginas.

**Resenhas** – Análises críticas de livros, monografias e periódicos recém-publicados, contendo de uma a 4 páginas.

**Conferências e relatos de experiências inovadoras** – apresentação, contendo de 8 a 15 páginas, sobre temas específicos do periódico ou relacionados aos interesses científicos do mesmo.

**Carta ao editor** – comunicação de acontecimentos e pesquisas científicas de relevância.

**1.2** Os trabalhos enviados para publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico. A **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** reserva-se todos os direitos autorais dos trabalhos publicados, inclusive de tradução, permitindo, entretanto, a sua posterior reprodução como transcrição, com a devida citação de fonte.

**1.3** A Revista reserva-se ainda o direito de submeter todos os originais à apreciação da Comissão de Publicação, do Conselho Editorial e da Comissão de Ética, que dispõem de plena autoridade para decidir sobre a conveniência de sua aceitação, podendo, inclusive, reapresentá-los aos autores, com sugestões para que sejam feitas alterações necessárias no texto e/ou para que os adaptem às normas da Revista. Nesse caso, o trabalho será reavaliado pelos assessores e pelo Conselho Editorial. Os trabalhos não aceitos serão devolvidos aos autores. Os nomes dos relatores permanecerão em sigilo, omitindo-se, também, perante os relatores, os nomes dos autores.

**1.4** Todos os trabalhos que envolvam estudos com seres humanos, incluindo-se órgãos e/ou tecidos isoladamente, bem como prontuários clínicos ou resultados de exames clínicos, deverão estar de acordo com a Resolução n.º 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e seus complementos e ter sido aprovados por um Comitê de Ética e Pesquisa a serem consignados pela Comissão de Ética da Revista. Nos relatos sobre experimentos com animais, deve-se indicar se foram seguidas as recomendações de alguma instituição sobre o cuidado e a utilização de animais de laboratório. O Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa-CEP deve ser encaminhado como INSTRUMENTO DE PESQUISA no momento da submissão

Conselho Nacional de Saúde e seus complementos e ter sido aprovados por um Comitê de Ética e Pesquisa a serem consignados pela Comissão de Ética da Revista. Nos relatos sobre experimentos com animais, deve-se indicar se foram seguidas as recomendações de alguma instituição sobre o cuidado e a utilização de animais de laboratório. O Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa-CEP deve ser encaminhado como INSTRUMENTO DE PESQUISA no momento da submissão assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por um participante da pesquisa.

**1.5** Os textos dos trabalhos ficam sob inteira responsabilidade dos autores, não refletindo obrigatoriamente a opinião da Comissão de Publicação e do Conselho Editorial.

**1.6** A Revista poderá introduzir alterações nos originais visando a manter a padronização e a qualidade da publicação, respeitados o estilo e a opinião dos autores. As provas tipográficas não serão enviadas aos autores, mas estes receberão dois exemplares do número da Revista em que o trabalho for publicado.

**1.7** Recomendado o artigo para publicação após a avaliação feita pelos consultores *ad hoc* indicados pela Revista, o autor deverá enviar a versão aprovada para revisão final dos técnicos especialistas.

**1.7.1.** A revisão dos idiomas português e inglês britânico, normalização e referências, deverá ser solicitada aos técnicos especialistas indicados pela Editora de Seção da Revista, sendo que o pagamento dos serviços será efetuado diretamente pelo autor.

**1.7.2** Concluída a realização das revisões de que trata o item 1.7.1, o autor deverá enviar à Editora de Seção da Revista o produto final acompanhado das respectivas declarações comprobatórias.

**1.8** A assinatura da declaração de responsabilidade é obrigatória. Sugere-se o seguinte texto a ser incorporado aos anexos como INSTRUMENTO DE PESQUISA:

"Certifico(amos) que o artigo enviado à **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** é um trabalho original, sendo que o seu conteúdo não foi ou não está sendo considerado para publicação em outra revista, seja no formato impresso ou eletrônico".

53

Data e assinatura

Os co-autores, devem assinar juntamente com o autor principal a supracitada declaração, que também se configurará como a concordância com a publicação do trabalho enviado, se este vier a ser aceito pela Revista.

### 1.9 Submissão de artigos online

Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do site da Revista de Ciências Médicas e Biológicas disponível em <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/about/submissions> ou <http://www.cienciasmedicasbiologicas.ufba.br>. Outras formas de submissão não serão aceitas. **O cadastro no processo de submissão não deve ultrapassar de 6 entre autor e co-autores inscritos.**

## 2 APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

Os originais destinados à **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** deverão ser apresentados de acordo com as normas a seguir, baseadas, principalmente, na Norma de Vancouver :

**2.1** Os textos poderão ser redigidos em português, inglês, francês e/ou espanhol e digitados na fonte Times New Roman, corpo 12, com espaço de 1,5 cm, margem de 3 cm de cada lado. Se o texto for em outro idioma (inglês, espanhol ou

francês), após o comunicado de preliminar indicação para publicação, o mesmo deverá ser reavaliado/reescrito por um tradutor credenciado e indicado pela Revista para a autorização da versão definitiva.

**2.2** As ilustrações (gráficos, desenhos, quadros, etc.) deverão ser limitadas ao mínimo indispensável, construídas preferencialmente em programa apropriado, como Excell, Harvard, Graphics ou outro, fornecidas em formato digital

As fotografias deverão ser fornecidas em papel ou em slides ou cromo. A indicação do tipo de ilustração (Figura, Quadro, etc.) deve estar localizada na parte superior da mesma, seguida da numeração correspondente em algarismos arábicos (Figura 1-, Quadro 5-) e do respectivo título precedido de travessão; a legenda explicativa deve ser clara e concisa, em corpo 10. No caso de ilustrações extraídas de outros trabalhos, será necessário indicar a fonte.

**2.3** As tabelas estatísticas também serão numeradas consecutivamente em algarismos arábicos, mas apresentarão a respectiva identificação — p.ex., Tabela 1 - Título; Tabela 2 - Título, etc. — na parte superior, observando-se para a sua montagem as **Normas de apresentação tabular** do IBGE (1993).

**2.4** Deverão ser indicados, no texto, os locais aproximados em que as ilustrações e as tabelas serão intercaladas.

**2.5** As notas de rodapé serão indicadas por asteriscos e restritas ao mínimo indispensável.

**2.6** Recomenda-se anotar no texto: os nomes compostos e dos elementos, em vez de suas fórmulas ou símbolos; os períodos de tempo por extenso, em vez de em números; binômios da nomenclatura zoológica e botânica por extenso e em itálico, em vez de abreviaturas; os símbolos matemáticos e físicos conforme as regras internacionalmente aceitas; e os símbolos métricos de acordo com a legislação brasileira vigente.

**2.7** No preparo do texto original, deverá ser observada, na medida do possível, a estrutura indicada em **2.7.1 a 2.7.2, na**

### 2.7.1 Elementos pré-textuais

#### a) Cabeçalho, em que devem figurar:

- o título do artigo e o subtítulo (quando houver) concisos, contendo somente as informações necessárias para a sua identificação. Quando os artigos forem em português, deve-se colocar o título e o subtítulo em português e inglês; quando os artigos forem em inglês, francês ou espanhol, na língua em que estiverem redigidos e em português;
- o(s) nome(s) do(s) autor(es) acompanhado(s) da sua titulação mais importante e vínculo empregatício (se houver), a qual será a ser inserida em nota de rodapé juntamente com o endereço profissional completo, inclusive telefone e e-mail do autor ou co-autoria, principal do trabalho.

**b) Resumo (português) e Abstract (Inglês)**– Apresentação concisa e estruturada dos pontos relevantes do texto, de modo a permitir avaliar o interesse do artigo, prescindindo-se de sua leitura na íntegra. Para a sua redação e estilo, deve-se observar o que consta na NBR - 6028/2021, e não exceder as 250 palavras recomendadas. Se o texto for em outra língua (espanhol ou francês) observa-se o mesmo procedimento. Sendo o artigo, preliminarmente, indicado para publicação, o resumo em idioma estrangeiro deverá ser reescrito por um tradutor credenciado e indicado pela Revista para fazer a versão definitiva do mesmo.

**c) Palavras-chave e Keywords** – palavras ou expressões que identifiquem o conteúdo do texto (no máximo 5), separadas por ponto e vírgula e finalizada por ponto, que constem no Descritores em Ciências de Saúde (DeCS), no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br/> ou MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

### 2.7.2 Texto

**a) Introdução** – Deve apresentar com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos na mesma linha ou área. Extensas revisões de literatura devem ser evitadas e, quando possível, substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, em que certos aspectos e revisões já tenham sido apresentados. Os trabalhos e resumos originários de dissertações ou teses devem sofrer modificações, de modo a se apresentarem adequadamente como um texto em nova formatação e atendendo às demais exigências da Revista em relação a ilustrações, fotos, tabelas, etc.

**b) Materiais e métodos** – A descrição dos métodos usados deve ser suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho, não sendo extensa. Técnicas já publicadas, a menos que tenham sido modificadas, devem ser apenas citadas (obrigatoriamente).

**c) Resultados** – Devem ser apresentados com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal, acompanhados de tabelas e/ou material ilustrativo adequado, quando necessário. Dados estatísticos devem ser submetidos a análises apropriadas.

**d) Discussão** – Deve se restringir ao significado dos dados obtidos, resultados alcançados, relação com o conhecimento já existente, evitando-se hipóteses não fundamentadas nos resultados.

**e) Conclusão** – Devem estar baseadas no próprio texto.

### 2.7.3 Elementos pós-textuais

**a) Referências** – Devem ser elaboradas de acordo com o Padrão Vancouver (International Committee of Medical Journal

### 2.7.3 Elementos pós-textuais

**a) Referências** – Devem ser elaboradas de acordo com o Padrão Vancouver (International Committee of Medical Journal Editors -ICMJE). As referências devem ser organizadas **em ordem numérico crescente** (algarismos arábicos), utilizando duas maneiras para as citações no texto o **sistema numérico sobrescrito** <sup>3,4,7-10</sup> ou **alfanumérico um autor** Gatewood <sup>31</sup> (2012), **dois autores** Cotti, Santos <sup>12</sup> (2016), três autores Azer, Safi, Almeida <sup>23</sup> (2011) e mais que quatro autores Silva et al.<sup>15</sup> (2013). As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados devem estar de acordo com as bases e/ou Portal de revista BVS, Medline ou LILACS. A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores. Serão incluídas na lista final todas as referências de textos que contribuíram efetivamente para a realização do trabalho, as quais, no entanto, de 20, exceto artigos de revisão já os originais não devem ultrapassar o número máximo de 35. Quanto aos trabalhos citados no texto, todos serão obrigatoriamente incluídos na lista de Referências. Informações verbais, trabalhos em andamento ou não publicados não devem ser incluídos na lista de Referências; quando suas citações forem imprescindíveis, os elementos disponíveis serão mencionados no rodapé da página em que ocorra a citação.

**Obs.:** Os autores estrangeiros deverão indicar os **elementos essenciais** das referências, a saber:

#### Sobrenomes com grau de parentesco

Santos R Neto

#### Sobrenomes com prefixo

Di Credo R

#### Sobrenomes Hispânicos

Alvarez Alduan NA

- para **artigos de periódicos**: autor(es), título do artigo (e subtítulo, se houver), título do periódico, data do fascículo (exs.: 2001 jan; 2005 July- Sept etc.), volume, número do fascículo, quando o fascículo citado for um Suplemento, paginação inicial e final do artigo, DOI.

Ex 1: Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL, Anjos SF, Santos F, Silva RD. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002 July 25;347(4):284-7. doi: 10.1007/s11904-013-0170-

- para **livros**: autor(es), título (e subtítulo, se houver), edição (quando não for a primeira), local, editora e ano de publicação. Paginação.

Ex. 1

Santos DR. Gestão da inovação tecnológica. 2. ed. Barueri: Manole; 2008. 206 p.

- para **trabalhos acadêmicos**: autor(es) e título do trabalho, seguidos do tipo da publicação, cidade de publicação, instituição, ano de publicação. página.

Polzin AC. Material didático para capacitação de fonoaudiólogos no tratamento das alterações de fala na disfunção velofaríngea [master's thesis]. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2017. 155 p.

- para **trabalho apresentados em eventos**: autor(es) e título do trabalho, seguidos da expressão *In: numeração do evento* e nome do evento (se houver), local e responsabilidade da publicação, ano.

Oyadomari AT, Pomini KT, Rosso MP, Buchaim RL. Efeitos da terapia por laser de baixa potência no processo de

reparo de defeitos ósseos preenchidos pelo osso bovino Bio-Oss® associados ao novo selante heterólogo de fibrina. In: Resumo do 25th Simpósio Internacional de Iniciação Científica da Universidade de São Paulo; 2017 Oct 24-25; Bauru, Brazil. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2017.

Polzin AC. Material didático para capacitação de fonoaudiólogos no tratamento das alterações de fala na disfunção velofaríngea [master's thesis]. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2017. 155 p.

**b) Agradecimentos** (quando houver).

**c) Data de entrega dos originais** à redação da Revista.

## Artigos originais

**Artigos originais** – resultados novos e consolidados de pesquisa experimental ou teórica, apresentados de maneira abrangente e discutidos em suas aplicações, compreendendo de 15 a 25 páginas.

## Caso Clínico

**Casos clínicos** – descrição de casos clínicos com revisão da literatura e discussão, apresentados em 8 a 15 páginas.

## Declaração de Direito Autoral

### Declaração de Direito Autoral

A **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** reserva-se todos os direitos autorais dos trabalhos publicados, inclusive de tradução, permitindo, entretanto, a sua posterior reprodução como transcrição, com a devida citação de fonte.

### Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

**Rev. Ciên. Méd. Biol.**, Salvador, BA, Brasil.

ISSN (impresso): 1677 5090 ISSN (online ): 2236-5222

Periodicidade: Quadrimestral



Este trabalho está licenciado sob uma licença [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## APÊNDICE I

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



#### Assinatura do paciente TERMO DE ESCLARECIMENTO

Periimplantite é um termo utilizado para identificar o processo de inflamação que ocorre em torno de um implante dentário. O diagnóstico desta doença é extremamente importante, pois se não for identificada e tratada, pode levar à perda do implante. O presente estudo "*Um estudo transversal em análise ao perfil clínico e hematológico de pacientes que serão submetidos a implantes dentários em uma policlínica odontológica*" tem como objetivo avaliar a resposta inflamatória observada em implantes dentários, utilizando métodos clínicos, e verificar se os fatores de riscos apresentados, interferem na longevidade do implante dentário. Como os avanços na área da saúde ocorrem através de estudos como este, sua participação é importante. Caso você participe, será necessário fazermos perguntas sobre sua saúde geral e odontológica e atendimentos clínicos para evidênciação de placa e sondagem clínica periodontal. Este estudo permitirá identificar se você tem predisposição a desenvolver periimplantite e também lhe oferecerá todo o suporte de informações sobre sua prevenção e tratamento. Não será feito nenhum procedimento que traga risco a sua vida ou maior desconforto.

Você poderá ter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Por sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois você será identificado com um número.

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO

Eu, \_\_\_\_\_, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e qual procedimento a que serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo. Eu concordo em participar do estudo.

Uberaba, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário ou seu responsável legal

\_\_\_\_\_  
Documento de identidade

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador orientador

Telefone de contato dos pesquisadores: Sanívia: 9113-8830 – Eduardo César: (34) 99797 - 5662

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você pode entrar em contato com a Policlínica Odontológica Getúlio Vargas - [\(34\) 3319-6618](tel:(34)3319-6618).

## APÊNDICE II

### FICHA DE ANAMNESE


**Uniube**  
Universidade de Verdade desde 1947

Data:    /    /

| Dados pessoais                                                              |                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nome:</b>                                                                | <b>Prontuário:</b>                                                               |
| <b>Idade:</b>                                                               | <b>Raça:</b> <input type="checkbox"/> Branco <input type="checkbox"/> Não branco |
| <b>Gênero:</b> <input type="checkbox"/> Masc. <input type="checkbox"/> Fem. |                                                                                  |
| <b>Endereço:</b>                                                            |                                                                                  |
| <b>Bairro:</b>                                                              | <b>Telefone: (    )</b>                                                          |
| <b>Profissão:</b>                                                           |                                                                                  |
| <b>Motivo da perda dos dentes:</b>                                          |                                                                                  |
| <b>Altura:</b>                                                              | <b>Peso:</b>                                                                     |
| <b>Pressão arterial:</b>                                                    |                                                                                  |

| Fatores sistêmicos                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>História pessoal de periodontite?</b><br><b>História familiar de periodontite?</b>                                                                                                                          | <b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/><br><b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/>                                                                              |
| <b>História pessoal de gengivite?</b>                                                                                                                                                                          | <b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                           |
| <b>Tabagismo ativo?</b><br><b>Tabagismo passivo?</b><br><small>Cigarros fumados ao dia: _____</small><br><small>Tabagismo prévio: <input type="checkbox"/> Duração: _____ Parou há quanto tempo: _____</small> | <b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/><br><b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/>                                                                              |
| <b>Colesterol alto?</b><br><b>Pressão alta?</b><br><b>Diabetes?</b><br><small>Tipo 1: <input type="checkbox"/> Tipo 2: <input type="checkbox"/></small>                                                        | <b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/><br><b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/><br><b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/> |
| <b>Artrite?</b><br><b>Artrose?</b><br><b>Osteoporose?</b>                                                                                                                                                      | <b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/><br><b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/><br><b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/> |



|                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Micose nas unhas?</b>                                                                                                                                         | <b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                           |
| <b>Problema intestinal?</b> _____<br>_____                                                                                                                       | <b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                           |
| <b>Problema renal?</b> _____                                                                                                                                     | <b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                           |
| <b>Insuficiência hepática?</b> _____                                                                                                                             | <b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                           |
| <b>História familiar de hemorragia?</b>                                                                                                                          | <b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                           |
| <b>Distúrbio do metabolismo/obesidade?</b><br>Índice de massa corporal:<br>(IMC) = $\text{Peso}/\text{altura}^2$ IMC= _____ =<br>Circunferência abdominal: _____ | <b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                           |
| <b>Doença infectocontagiosa?</b> _____<br><b>Doença autoimune?</b> _____                                                                                         | <b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/><br><b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/>                                                                              |
| <b>Hipovitaminose C?</b><br><b>Hipovitaminose D?</b><br><b>Tem problema de tireóide?</b><br>Hipotireoidismo      Hipertireoidismo                                | <b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/><br><b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/><br><b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/> |
| <b>Faz o uso de algum medicamento?</b> _____<br>_____<br>_____                                                                                                   | <b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                           |
| <b>Está em algum tratamento médico?</b><br>_____                                                                                                                 | <b>Sim:</b> <input type="checkbox"/> <b>Não:</b> <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                           |
| <b>Apresenta alguma outra doença/síndrome sistêmica?</b> _____<br>_____<br>_____                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                     |

**Fatores locais da doença atual****Higiene:**Quantas vezes escova por dia? 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3+ ☐Faz o uso de fio dental? Sim: ☐ Não: ☐**Teve/tem gengivite?**Sim: ☐ Não: ☐**Teve/tem periodontite?**Sim: ☐ Não: ☐**Cálculos (tártaro)?**Sim: ☐ Não: ☐**Fator psicológico:**

- ☐
- Bruxismo**
- 
- ☐
- Apertamento**

### APÊNDICE III FOTOS ARQUIVO PESSOAL

Foto 1: Posição para coleta do Fluido crevicular. Foto 2: Coleta do Fluido crevicular com cone.



Fonte: Arquivo pessoal.



Fonte: Arquivo pessoal.

Foto 3: Inserção dos cones de papel no sulco gengival .



Fonte: Arquivo pessoal.

Foto 4: Eppendorf com os 4 cones.



Fonte: Arquivo pessoal.