

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**Maria Eduarda Povoleri Grázia**

**Aspectos gerais, mecanismos imunológicos e novas perspectivas das  
doenças peri-implantares**

**Juiz de Fora  
2020**

**Maria Eduarda Povoleri Grázia**

**Aspectos gerais, mecanismos imunológicos e novas perspectivas das  
doenças peri-implantares**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Faculdade de  
Odontologia da Universidade Federal  
de Juiz de Fora, como requisito parcial  
à obtenção do título de Cirurgiã-  
Dentista.

**Orientador: Prof. Dr. Bruno Salles Sotto-Maior**

**Juiz de Fora  
2020**

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Grázzia, Maria Eduarda Povoleri.

Aspectos gerais, mecanismos imunológicos e novas perspectivas das doenças peri-implantares / Maria Eduarda Povoleri Grázzia. -- 2020.

30 f.

Orientador: Bruno Salles Sotto-Maior

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Odontologia, 2020.

1. Peri-implantite. 2. Implantes dentários. 3. Inflamação. 4. Citocinas. 5. Vitamina D. I. Sotto-Maior, Bruno Salles, orient. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
REITORIA - FACODONTO - Coordenação do Curso de Odontologia

**Maria Eduarda Povoleri Grázia**

**Aspectos gerais, mecanismos imunológicos e novas perspectivas das doenças peri-implantares**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Aprovado em 12 de novembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Bruno Salles Sotto Maior - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profª Drª Neuza Maria Souza Picorelli Assis  
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Eduardo Machado Vilela  
Universidade Federal de Juiz de Fora



Documento assinado eletronicamente por **Bruno Salles Sotto Maior, Professor(a)**, em 12/11/2020, às 15:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Neuza Maria Souza Picorelli Assis, Professor(a)**, em 12/11/2020, às 16:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Machado Vilela, Professor(a)**, em 12/11/2020, às 18:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **0163557** e o código CRC **40264BBE**.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço inicialmente a Deus, por me abençoar e guiar durante toda essa caminhada. Aos meus pais pelo apoio e incentivo, além de todo suporte concedido durante este período. A minha irmã Helena e a minha avó Edna que sempre acompanharam de perto todo esforço. Ao meu namorado Matheus por ser fonte de amparo, carinho e compreensão. Todos vocês foram imprescindíveis para a concretização deste sonho.

À Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora por fornecer a estrutura necessária para minha formação. A todos os professores, a administração da faculdade e seus funcionários. Minha eterna gratidão pela gentileza, oportunidade e por serem minha segunda casa ao longo destes cinco anos.

Ao meu orientador Bruno por toda disponibilidade, paciência, atenção e por ser um profissional brilhante de grande exemplo para minha formação.

Um carinho especial à professora Neuza e ao professor Eduardo que são fontes inesgotáveis de inspiração. Foram anos de convivência e aprendizado e hoje levo comigo muito de vocês dois na minha formação.

À professora Juciane por me acolher de braços abertos e me fornecer oportunidades incríveis. Foi um prazer poder trabalhar e aprender com você!

Agradeço a minha turma pelos anos de convivência e por todas as amizades construídas. Em especial agradeço a minha dupla, Matheus, por todos os momentos que vivemos, por toda paciência, carinho, atenção e dedicação de sempre. Ao Miguel, Vitor, Lúbia, Lais, Danielle, Yuri e Sofia. A caminhada foi mais leve e linda ao lado de vocês!

Agradeço a todos os pacientes que tive o prazer de atender e sempre depositaram em mim confiança e carinho. Devo a vocês grande parte do meu crescimento humano e profissional.

Aos projetos que tive o prazer de fazer parte e construir ao longo desses anos. Foram responsáveis por momentos inesquecíveis, grandes aprendizados e por uma formação completa e de excelência.

Aos demais amigos e familiares que de alguma forma contribuíram para a conclusão deste objetivo tão estimado por mim. Obrigada por acreditarem e me apoiarem. É só o começo de uma grande caminhada.

## RESUMO

A utilização de implantes para o tratamento de ausências dentárias é um procedimento frequente dentro da Odontologia, com alta previsibilidade e segurança. Embora a possibilidade de sucesso dos implantes seja alta, cerca de 5% a 11% não são bem-sucedidos, sendo removidos entre 10 a 15 anos. Entre as complicações biológicas que podem surgir após sua colocação, destacam-se as doenças peri-implantares. A ocorrência das doenças peri-implantares está associada à proliferação e aderência de microrganismos na superfície do implante, podendo se apresentar de forma mais branda, com a mucosite peri-implantar, ou de forma mais agressiva através da peri-implantite. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura atualizada sobre as doenças peri-implantares, elucidar sobre seus mecanismos imunológicos e apresentar novas perspectivas na área. Realizou-se uma busca por artigos científicos sobre o tema proposto, incluindo revisões sistemáticas com meta-análise, estudos clínicos controlados, estudos prospectivos, estudos experimentais, relatos de casos clínicos e revisões de literatura. Com base nos artigos incluídos no estudo, foi possível concluir que, apesar de se tratar de uma doença infecciosa, a resposta do hospedeiro desempenha um papel importante na modulação imunológica, por meio da produção de citocinas, e no prognóstico da mucosite peri-implantar e da peri-implantite.

**Palavras-chave:** Peri-implantite. Implantes dentários. Inflamação. Citocinas. Vitamina D.

## **ABSTRACT**

The use of implants for treatment of dental absences is a common procedure in Dentistry, with high predictability and safety. Although the possibility of successful implant is high, about 5% to 11% are unsuccessful, being removed in 10 to 15 years. Among the biological complications that may arise after placement, periimplant diseases stand out. The occurrence of periimplant diseases is associated with proliferation and adherence of microorganisms on the implant surface, and may present more mildly, with periimplant mucositis, or more aggressively through periimplantitis. The aim of this study was to conduct a review of the updated literature on periimplant diseases, to elucidate immunological mechanisms and to present new perspectives in the area. A search was made for scientific articles on the proposed theme, including systematic reviews with meta-analysis, controlled clinical studies, prospective studies, experimental studies, clinical case reports and literature reviews. Based on the articles included in the study, it was possible to conclude that, despite being an infectious disease, the host response plays an important role in immune modulation, through the production of cytokines, and in the prognosis of periimplant mucositis and of periimplantitis.

**Keywords:** Periimplantitis. Dental implants. Inflammation. Cytokines. Vitamin D.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

h	Horas
IC	Intervalo de Confiança
IFN	Interferon
IL	Interleucina
l	Litros
mg	Miligramas
ml	Mililitros
mm	Milímetros
ng	Nanogramas
PAMPS	Padrões Moleculares Associados à Patógenos
Ti	Titânio
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VDR	Receptor de Vitamina D

## LISTA DE SÍMBOLO

$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$\gamma$	Gama
=	Igual
<	Menor que
p	Nível de significância estatística
%	Por cento

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>29</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>30</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A utilização de implantes dentários como terapêutica para perdas ou ausências dentárias tornou-se um tratamento comum e ganhou grande popularidade devido a diversos fatores: alta previsibilidade do tratamento, pequenas taxas de complicações, estética favorável (HONG; OH, 2017; ASENSIO, VÁZQUEZ-LASA; ROJO, 2019) e possibilidade de preservação de estrutura óssea e dentária (ELANI et al., 2018).

Sabe-se que, a grande maioria dos implantes instalados atualmente apresentam resultados positivos. No entanto, essa alta taxa de sucesso dificulta a identificação dos fatores que podem ocasionar a falha dos implantes. (OH, SHIAU e REYNOLDS, 2020). Atualmente, observa-se que as taxas de insucesso também apresentam um crescimento considerável. Cerca de 5% a 11% destes implantes não são bem sucedidos e devem ser removidos entre 10-15 anos após instalação (NORONHA OLIVEIRA et al., 2018).

A perda de um implante dentário pode acontecer de forma precoce, ou seja, antes da osseointegração completa ou após, a chamada falha tardia. A falha precoce está associada ao carregamento antecipado, à contaminação cirúrgica ou à cicatrização ineficaz (BELIBASAKIS, 2014). E a falha tardia, além de ser mais comum, na maioria das vezes é em decorrência de doenças peri-implantares (BELIBASAKIS, 2014).

A ocorrência da doença peri-implantar está associada à proliferação e aderência de microrganismos na superfície do implante. Ela pode se apresentar de forma mais branda, com a mucosite peri-implantar, que caracteriza-se pela mucosa eritematosa ao redor do implante e com sangramento à sondagem (BELIBASAKIS, 2014). Ou através da peri-implantite, que além do processo inflamatório e presença de sangramento, apresenta também uma perda progressiva de suporte osso e progride de forma não linear e acelerada (SCHWARZ et al., 2018).

Embora o acúmulo de biofilme bacteriano seja reconhecido como um dos fatores etiológicos da doença inflamatória peri-implantar, a progressão e gravidade da doença podem ser atribuídas à diferentes respostas do hospedeiro. As citocinas pró-inflamatórias associadas à resposta imunológica podem intensificar a atividade osteoclástica, ocasionando a perda do implante dentário em longo prazo (SEVERINO, NAPIMOGA, e DE LIMA PEREIRA, 2011). A doença peri-implantar é

regulada predominantemente por linfócitos T que são divididos em subgrupos: as células Th1 (secretam IL-2, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ), as células Th2 (secretam IL-4, IL-5 e IL-13) e as células Th17 que secretam a citocina pró-inflamatória IL-17 (DE ARAÚJO et al., 2014) e desempenham um papel importante no processo inflamatório.

Apesar da doença peri-implantar ser um problema dentro da implantodontia, durante muitos anos o foco das pesquisas foi buscar inovações para melhorar a estabilidade primária dos implantes e sua osseointegração. A partir daí surgiram novos artifícios denominados de tratamento de superfície que criam uma rugosidade superficial nos implantes melhorando e acelerando o processo de osseointegração (DODO et al., 2017). No entanto, a superfície dos implantes atuais passou por tantas modificações que implicaram diretamente na resposta do hospedeiro, observando um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias na presença de alguns tipos de implantes (HOTCHKISS, SOWERS E OLIVARES-NAVARRETE, 2019). Atualmente observa-se um aumento nos estudos que buscam novas alternativas para um implante com uma ótima capacidade de osseointegração, mas, que ao mesmo tempo também tenha propriedades antibacterianas ou antissépticas, evitando assim o acúmulo de biofilme à longo prazo (ASENSIO, VÁZQUEZ-LASA e ROJO, 2019) e consequente ocorrência de doença peri-implantar.

Assim, o objetivo deste estudo é trazer uma visão geral e atualizada sobre as doenças peri-implantares, bem como elucidar sobre seus mecanismos imunológicos e apresentar novas perspectivas na área.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

Foi realizado um estudo clínico e laboratorial com pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), pacientes com artrite reumatoide (AR) e pacientes saudáveis (controle). Avaliaram-se os níveis sorológicos de 1,25 (OH) 2D3 dos pacientes para obter possíveis associações. Com relação aos níveis sorológicos de vitamina 1,25 (OH) 2D3, os pacientes portadores de LES obtiveram níveis mais baixos do que os pacientes não portadores. Observou-se que a vitamina D inibiu a proliferação de células B humanas periféricas. Conclui-se que a 1,25-di-hidroxitamina D3 pode desempenhar um importante papel na manutenção da homeostase das células B. Portanto, a correção de deficiência de vitamina D pode ser útil não apenas para prevenir a osteopenia, mas também na supressão da hiperatividade das células B em doenças autoimunes (CHEN et al., 2007).

Um estudo de revisão discutiu os complexos efeitos imunorreguladores de 1,25 (OH) 2D3 em células imunológicas, bem como seu papel em células infecciosas e doenças autoimunes. 1,25 (OH) 2D3 foi reconhecido como um importante mediador de respostas imunes inatas, aumentando as propriedades antimicrobianas das células imunes, além de aumentar o efeito quimiotático e capacidade fagocítica dos macrófagos. Surpreendentemente, enquanto 1,25 (OH) 2D3 promove a ação antimicrobiana, esse hormônio também induz um estado de tolerância aos PAMPS. Este efeito, que é mais proeminente após 72 horas, foi sugerido como mecanismo de feedback negativo, prevenir a ativação excessiva de macrófagos e monócitos em estágio posterior da infecção. Também foi observado que a vitamina D também modula a expressão de citocinas e quimiocinas, inibindo a produção de IL-12 e IL-23 (conhecidas como principais citocinas que conduzem a diferenciação de Th1 e Th17, respectivamente), e aumenta a liberação de IL-10 (citocina anti-inflamatória). Além disso, 1,25 (OH) 2D3 inibe a expressão de citocinas inflamatórias em monócitos, incluindo IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8 e IL-12. Concluiu-se que à nível celular, 1,25 (OH) 2D3 demonstrou exercer diversos efeitos na modulação do sistema imune e adaptativo. No entanto, é importante saber que as células imunes não são alvos para a vitamina D ativa, mas são capazes de ativar esse hormônio de maneira local, desempenhando um papel autócrino ou parácrino dentro do sistema imunológico. Com base em suas ações

imunomodulatórias generalizadas, agonistas de VDR e especialmente análogos de vitamina D são candidatos plausíveis para a prevenção e/ou tratamento de infecções desordens imunológicas (BAEKE et al., 2010).

Um estudo clínico randomizado foi realizado com o objetivo de comparar os níveis de citocinas IL-6, IL-10 e IL-17 e a quimiocina IL-8 no fluido peri-implantar crevicular (PCF) entre o grupo de pacientes com peri-implantite (PP) e pacientes peri-implantar saudáveis (HP). A amostra utilizada no estudo foi de 40 implantes em 25 pacientes, sendo 14 pacientes com peri-implantite (PP) e 11 pacientes com tecido peri-implantar saudável (HP), totalizando 20 implantes do grupo PP e 20 implantes do grupo HP. Os critérios para inclusão de paciente na amostra PP foi a presença de sangramento marginal em pelo menos um lado do implante e profundidade de sondagem igual ou superior a 3mm. Realizou-se a coleta do fluido crevicular peri-implantar de cada amostra e testadas através de ensaio imunoabsorvente (ELISA) para determinar os níveis de IL-6, IL-10, IL-17 e IL-8. A porcentagem de sangramento marginal e profundidade de sondagem foram maiores no grupo PP e não houve presença de supuração em nenhum dos grupos. No grupo PP foi encontrado maior expressão de IL-17 quando em relação ao HP, com diferença significativa ( $p < 0,05$ ). No entanto, a expressão de IL-6 e IL-8, embora maiores no grupo PP, não houve diferença significativa entre os dois grupos. Os pacientes do grupo HP apresentaram níveis mais elevados de IL-10, mas também foram valores sem relevância significativa. Houve, por fim, correlação positiva significativa entre os níveis de IL-6 e IL-8 no grupo PP. É importante destacar que a IL-10 interfere diretamente na produção de IL-17. Assim, os níveis aumentados de IL-17 no local da peri-implantite podem ser em parte devido à incapacidade da expressão de IL-10. O estudo demonstrou que pacientes com peri-implantite tem maior expressão de IL-17, aumentando então a produção de citocinas inflamatórias que desempenham um papel crucial na patogênese da reabsorção óssea peri-implantar (SEVERINO; NAPIMOGA; DE LIMA PEREIRA, 2011).

Um estudo laboratorial foi realizado para avaliar a produção de mediador inflamatório e reatividade de linfócitos humanos e monócitos coletados de indivíduos saudáveis e expostos a partículas de Ti in vitro e investigar as possíveis variações na resposta de cada indivíduo. As partículas de Ti foram obtidas

comercialmente e dispostas em meios de cultura estéreis. Vinte pacientes foram selecionados seguindo critérios de exclusão para portadores de alguma doença sistêmica ou tabagistas, dentre estes, quatorze não possuíam implantes dentários e os outros seis não tinham nenhuma sintomatologia ou sinal de infecção nos implantes. Após a cultura de seis dias, foram testados quanto à presença de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e para a citocina antiinflamatória (IL-10). Considerando que o estimulador de células T leva a níveis elevados e comparáveis de IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  em ambos os grupos, houve em grau variável uma redução da liberação dessas citocinas das células expostas aos ions de Ti comparada com os indivíduos com implantes dentários de Ti livres de sintomas. Com relação à citocina anti-inflamatória IL-10, só foi produzida no grupo de portadores de implantes dentários sem sintomas, podendo induzir que após a colocação do implante, a imunidade inata aumenta a produção de IL-10 para favorecer a tolerância do organismo. Concluiu-se que os conhecimentos sobre a atuação do sistema imunológico nesta área ainda são rasos portanto, estudos futuros irão determinar quais fatores e células irão efetivamente participar desta resposta do organismo (THOMAS et al., 2013).

Um estudo foi realizado para elucidar a etiologia infecciosa das doenças peri-implantares e identificar diferenças e semelhanças com a doença periodontal. Observou-se que as falhas precoces de implantes ocorrem antes da osseointegração completa e podem ocorrer devido a carregamento antecipado, contaminação cirúrgica, baixa compatibilidade do material implantado ou cicatrização ineficaz. Já as falhas tardias, ocorrem com a interrupção da função de um implante osseointegrado, dentre elas podemos destacar as doenças peri-implantares. O diagnóstico destas lesões pode ser feito radiograficamente e/ou clinicamente. A mucosite peri-implantar se caracteriza pela mucosa eritematosa e com sangramento à sondagem, já a peri-implantite além das mesmas características da anterior, ainda apresenta uma bolsa peri-implantar devido a perda de tecido ósseo. É importante ressaltar que apesar de serem etiologicamente semelhantes, as doenças periodontais e peri-implantares não tem o mesmo comportamento. Isso pode ser explicado principalmente porque a união entre o osso e o dente (presença do ligamento periodontal) é diferente da união entre osso e implante (fibras de Sharpey). Com relação aos fatores imunológicos,

é observado que o infiltrado inflamatório e a proporção de neutrófilos e osteoclastos é maior na peri-implantite do que na periodontite. O estudo concluiu que há uma necessidade de maior compreensão das doenças peri-implantares (BELIBASAKIS, 2014).

Este outro estudo de revisão de literatura, buscou demonstrar os efeitos da vitamina D na regulação dos linfócitos T, bem como esclarecer sobre as diferenças entre os estudos em camundongos e em humanos. A maioria dos estudos que relacionam vitamina D e células imunológicas é conduzida em camundongos. No entanto, mesmo que poucas, as pesquisas que utilizam amostra de sangue humano apresentam resultados semelhantes aos experimentos em animais. De forma geral, os efeitos da 1,25 (OH) 2D são: inibição na expressão de citocinas IL-2, IFN- $\gamma$  e IL-17 e indução na expressão de IL-4 e IL-1. O estudo teve como conclusão que, 1,25 (OH) 2D inibe a proliferação de células T murinas e humanas, produzindo IFN- $\gamma$  e IL-17, enquanto induz IL-4. Portanto, os dados sugerem um papel importante da vitamina D na regulação das células T para doenças imunomediadas por IL-17 e IFN- $\gamma$  (CANTORNA et al., 2015).

Realizou-se uma revisão sistemática com objetivo de revisar a literatura científica a fim de avaliar a prevalência, extensão e gravidade das doenças peri-implantares. A revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes do PRISMA, tendo como a questão de pesquisa “Em pacientes com implantes dentários osseointegrados, qual a prevalência, extensão e gravidade das doenças peri-implantares?”, portanto, seguindo a estrutura PICO: população (portador de implante dentário), intervenção e comparação (não definidos) e resultado (prevalência de doença peri-implantar). Foram incluídos nesta revisão pesquisas com amostra iguais ou maiores a 100, os estudos referentes à incidência deveriam ser longitudinais e prospectivos e estudos referentes à prevalência deveriam ser transversais. Foi realizado meta-análise para estimar a prevalência geral da peri-implantite e mucosite peri-implantar. Foram incluídos 15 estudos na revisão. A mucosite peri-implantar foi definida como presença de sangramento à sondagem sem perda óssea concomitante e a peri-implantite foi definida como presença de inflamação associada a perda óssea, no entanto, não existe um consenso sobre os limites da perda óssea. Os valores médios ponderados com a meta-análise

foram de 42,9% para prevalência da mucosite peri-implantar e de 21,7% para peri-implantite. É importante ressaltar que foi observada uma associação positiva entre o tempo de vida do implante e a ocorrência de peri-implantite, podendo especular que os estudos com implantes colocados mais recentes podem subestimar a prevalência da doença. Conclui-se que são necessários estudos futuros utilizando definições mais concretas e com pacientes selecionados aleatoriamente, além disso, é importante incluir um critério de tempo mínimo de função do implante dentário (DERKS e TOMASI, 2015).

Um estudo de relato de dois casos clínicos buscou avaliar possíveis associações entre a deficiência de vitamina D e perda precoce de implantes dentários. Ambos os pacientes receberam implantes dentários de diferentes fabricantes na região posterior da mandíbula. No caso do primeiro paciente, que estava associado ao uso de enxerto ósseo, todos os implantes foram colocados em dois tempos cirúrgicos. Todos os implantes tiveram que ser removidos após 15 dias de colocação, ressaltando que, nenhum dos pacientes apresentava quaisquer limitações sistêmicas. Após a explantação, os níveis séricos de vitamina D foram medidos: ambos os pacientes apresentaram deficiência de vitamina D (nível sérico de vitamina D  $<20 \mu\text{g} / \text{l}$ ). Após a suplementação de vitamina D, a colocação do implante foi bem sucedida em ambos os pacientes. O estudo concluiu que para superar as limitações desses relatos de caso, são necessários estudos prospectivo, multicêntricos e controlados para afirmar uma essa possível relação (FRETWURST et al., 2016).

Um estudo foi conduzido com o objetivo de trazer novas evidências acerca da prevalência e incidência das doenças peri-implantares, bem como suas diferenças entre si e quando comparadas as doenças periodontais. A prevalência da mucosite peri-implantar está em torno de 40% com base na literatura estudada, já a peri-implantite embora tenha sido relatada uma prevalência em torno de 20%, os estudos apresentaram grandes variações entre si. E essas inconsistências se dão devido a falta de consenso na pesquisa epidemiológica. Com relação às diferenças entre a doença periodontal e peri-implantar, a resposta inicial do hospedeiro é semelhante, no entanto, observou-se que a extensão apical e a quantidade de infiltrado inflamatório foi mais pronunciante no mucosa peri-implantar, isso pode ser observado em estudos experimentais com animais. Já os

estudos clínicos revelaram diferenças quantitativas e qualitativas na densidade das fibras de colágeno e fibroblastos, bem como na expressão de moléculas de adesão celular. Além disso, as lesões de peri-implantite possuem uma proporção significativamente maior de linfócitos B e neutrófilos em comparação as lesões de mucosite peri-implantar. Desta forma, pode-se considerar que as lesões de peri-implantite possuem um caráter mais agressivo e de progressão mais rápida do que as lesões de periodontite. Com base na literatura pesquisada, concluiu-se que as prevalências controversas das doenças peri-implantares relatadas se dão devido a falta de um protocolo definido da patologia, bem como a utilização de amostras de conveniência e não amostras aleatórias nos estudos. Com relação à patogênese das doenças periodontais e peri-implantares, apesar de suas semelhanças, ressalta-se as diferenças de um padrão mais agressivo e de rápida progressão daquelas que envolvem o tecido peri-implantar (SALVI, COSGAREA e SCULEAN, 2016).

Um estudo laboratorial foi realizado para investigar o efeito de diferentes conexões implante-pilar nas concentrações de íons metálicos e na expressão de mediadores pró-inflamatório pelos osteoblastos. Cinco diferentes condições foram simuladas em meios de cultura. Os íons metálicos correspondem aos grupos: implantes conectados a plataforma compatível ao abutment de Titânio (TM), implantes conectados a plataforma switched ao abutment de Titânio (TSW), implantes conectados à plataforma compatível ao abutment de cromo-cobalto (CM), implantes conectados a plataforma switched ao abutment de cromo-cobalto (CSW) e implantes não conectados (UI). Foram utilizados os elementos titânio (Ti), vanádio (V), alumínio (Al), cobalto (Co), cromo (Cr) e molibdênio (Mo) diluídos igualmente em soro e adicionados aos meios de cultura. Realizou-se análise estatística de todos os dados. Os resultados deste estudo demonstraram que a presença de íons metálicos no meio de cultura de células osteoblásticas humanas induz a produção de citocinas pró-inflamatórias de uma forma dose-dependente. Além disso, com relação ao tipo de plataforma utilizada, os grupos (TM) e (CM) demonstraram maior expressão de IL-6 em comparação com as células nos grupos comutados de plataforma switched (TSW) e (CSW). A expressão de IL-8, que atua como potente quimioatrativa de neutrófilos e macrófagos, também foi diretamente proporcional à concentração de íons metálicos e foi mais marcante

para as células no grupo (TM), no entanto, a expressão de quimiocina de IL-8 não continuou após uma incubação mais longa devido ao fato de que a IL-8 é geralmente expressa imediatamente ou logo 1 h após a exposição a um estímulo. O estudo demonstrou-se que os níveis de citocina e quimiocina expressos por osteoblastos foram alterados na presença de íons metálicos. Essas alterações têm efeito crucial nas respostas imunológicas e inflamatórias e o resultado da perda óssea peri-implantar pode ser atribuível ao parente desequilíbrio dessas citocinas (ALRABEAH et al., 2017).

Outro estudo experimental *in vitro* foi conduzido com o objetivo de avaliar a reação pró-inflamatória de macrófagos interagindo com as micropartículas de titânio e nanopartículas associadas a lipopolissacarídeo de *P. gingivalis*. Foram dispostos seis grupos experimentais contendo: apenas macrófagos no grupo controle (C); 1 µg / mL de lipopolissacarídeo de *P. gingivalis* (L); 50 ng / mL de micropartículas de titânio (M); 50 ng / mL de nanopartículas de titânio (N); 1 µg / mL de lipopolissacarídeo de *P. gingivalis* mais micropartículas de 50 ng / mL (LM); 1 µg / mL de lipopolissacarídeo de *P. gingivalis* mais 50 ng / mL de nanopartículas de titânio (LN). Os níveis mais altos de transcrições para TNF-α, IL-1β e IL-6 foram encontrados em células cultivadas com nanopartículas de titânio (N), seguido pelo grupo (LN) no primeiro tempo de cultura. Após 12 horas a expressão de TNF-α foi 8 vezes maior no grupo (N) e seis vezes maior no (LN), mas sem relevância estatística. No entanto, os níveis de IL-1β aumentaram significativamente ( $p < 0,05$ ) no grupo (N) em comparação aos demais grupos. Em relação à citocina IL-6, também demonstrou uma expressão aumentada para os grupos (N) cerca de 80 vezes e (LN) 65 vezes, em 24 horas, confirmando sua indução pró-inflamatória. No geral, os grupos tratados com micro e nanopartículas de titânio apresentaram maior expressão de citocinas. Os grupos tratados com partículas de titânio em associação com PgLPS apresentaram valores semelhantes ou menores do que os grupos tratados apenas com as partículas de titânio. A conclusão do estudo foi que as nanopartículas de titânio estimulam uma forte resposta pró-inflamatória em macrófagos, independentemente de sua associação com LPS de *P. gingivalis* (DODO et al., 2017).

Um estudo foi realizado para fornecer um panorama geral sobre os implantes dentários e seus avanços atuais. Algumas das características dos

implantes dentários que mais sofreram modificação ao longo dos anos foi sua superfície. Atualmente sabe-se que um dos fatores que auxiliam na osseointegração é a rugosidade de superfície, e ela pode ser obtida por diversos métodos, como: revestimento por plasma spray, usinagem, jato de areia, ataque ácido, anodização e revestimento biomimético. Com relação à osseointegração, acreditou-se por muitos anos que os implantes necessitavam de um período de cura, de três a seis meses, antes de colocar carga. No entanto, com base no conjunto de evidências atual, pode ser sugerido que o carregamento imediato pode ser usado com sucesso, além de reduzir o tempo de tratamento, fornece função e estética precoces, preserva o alvéolo e evita a migração indesejada de um dente adjacente. O estudo concluiu que as novas descobertas e avanços na implantodontia são importantes para melhorar sua efetividade e reduzir as taxas de insucesso, no entanto, existem limitações devido à falta de estudos mais preditivos e ensaios clínicos de longo prazo (HONG e OH, 2017).

Outro estudo foi conduzido, por três revisores independentes, para trazer uma versão atualizada sobre os eventos biológicos durante o processo de osseointegração e da remodelação óssea precoce e tardia ao redor dos implantes dentários. Três áreas de interesse foram revisadas: (1) colesterol, (2) hiperglicemia e (3) baixa ingestão de vitamina D. Depois que os implantes dentários são ancorados, uma sequência de eventos imunoinflamatórios acontecem ao redor dos implantes. Inicialmente, haverá uma migração de neutrófilos para área antes mesmo da infiltração de macrófagos e monócitos. Esses eventos são a chave para a homeostase inicial, pois liberam citocinas e fatores de crescimento que estimulam a deposição inicial de colágeno. Alguns fatores que afetam o metabolismo ósseo devem ser destacados: colesterol, vitamina D e hiperglicemia. Pode-se concluir que ácidos graxos e altos níveis de colesterol podem perturbar a formação e remodelação óssea; Já com relação à vitamina D, alguns estudos apontam que há uma correlação entre a taxa de perda de implante e baixos níveis de vitamina D, mas não são dados conclusivos; No caso da hiperglicemia, não há comprovação de que a taxa de insucesso dos implantes seja maior em indivíduos diabéticos do que nos não diabéticos. O estudo destaca alguns avanços recentes a respeito da remodelação óssea, bem como avalia os efeitos dos níveis séricos de ácidos graxos, colesterol e vitamina

D, que são discutidos como potenciais fatores associados à perda precoce de implantes dentários (INSUA et al., 2017).

Realizou-se um estudo clínico controlado e randomizado, para comparar dente e implante em locais correspondentes durante um processo inflamatório em resposta ao acúmulo de placa bacteriana. Realizou-se uma avaliação dos parâmetros clínicos, microbiológicos e mediadores inflamatórios. O grupo teste incluiu o uso de dois implantes (Straumann Standart) ou (Standart Plus) em função por pelo menos 1 ano, e o grupo controle pacientes com dois dentes correspondentes a posição dos implantes no mesmo arco. Na análise inicial (dia 14) o tecido ao redor dos dentes apresentou mais inflamação do que o tecido ao redor dos implantes, embora alguns mediadores inflamatórios mostraram uma tendência de ser maior em torno dos implantes do que ao redor dos dentes. Com relação à análise microbiológica, os dados mostram que os implantes tendem a acumular menor quantidade de placa bacteriana quando comparado aos dentes, embora, ambos os grupos tenham apresentado índices de inflamação semelhantes. O estudo concluiu que a inflamação ao redor dos dentes e implantes apresentam características biológicas semelhantes. No entanto, os implantes acumularam menos placa bacteriana e sofreram mudanças mais heterogêneas na microbiota quando comparado com os dentes (SCHINCAGLIA et al., 2017).

Uma pesquisa de campo experimental foi realizada com o objetivo de descrever tendências na prevalência de implantes dentários entre adultos nos Estados Unidos de 1999 a 2016 e projetar a prevalência do uso de implantes para os anos futuros. Realizou-se uma coleta de dados da Pesquisa Nacional sobre Exame de Saúde e Nutrição (NHANES) realizada entre 1999 – 2016 excluindo apenas pacientes menores de 18 anos. Para mensurar a prevalência do uso de implante dentário, foram incluídos todos os indivíduos com ausência de pelo menos 1 dente permanente. Foi utilizado o termo prevalência de implante para indicar o número de indivíduos que possuem pelo menos 1 implante dentário, foram criados indicadores de localização na arcada dentária (maxila ou mandíbula) ou posição no arco (anterior ou posterior), para variáveis sócio-demográficas foi classificada como ensino médio completo ou incompleto e ensino superior completo e a raça foi categorizada entre brancos e não brancos. De 1999 a 2000, a prevalência de implantes entre adultos com pelo menos uma

ausência dentária foi de 0,7% (IC 95% = 0,4% a 1,2%), já no período de 2015 a 2016 a prevalência foi 5,7% (IC 95% = 4,1% a 7,7%). Com relação à distribuição de acordo com a localização do implante, cerca de metade dos implantes foram colocados na mandíbula (51%, IC 95% = 45% a 57%) e metade na maxila (49%, IC 95% = 43% a 55%) e a maioria dos implantes foi colocada no arco posterior. Independente da tendência temporal, algumas características específicas foram associadas ao maior uso de implantes, incluindo o uso em adultos mais velhos (65 a 74 anos) em comparação com adultos mais jovens (18 a 34 anos). Além disso, foi observado uma associação entre ter seguro de saúde privado e nível de escolaridade maior foi ao aumento de 2 vezes na prevalência do uso do implante. Se a tendência seguir o ritmo atual, a prevalência irá crescer de 5,7% para 17% até 2026 (IC 95% = 11% a 27%). Se a tendência aumentar ainda mais, a prevalência pode chegar a 23% (IC 95% = 13% para 39%). Com base nos dados representativos a nível nacional, observou-se um aumento substancial da prevalência do uso de implantes dentários desde 1999, e ao que tudo indica essa tendência cresce ainda mais até 2026. Os dados obtidos com o estudo são importantes para auxiliar no desenvolvimento das indústrias de implantes e também na rotina diária do Cirurgião-dentista (ELANI et al., 2018).

Um estudo elaborado com objetivo de elucidar sobre novas perspectivas de tratamento de superfície de implantes para reduzir as taxas de infecção. Observou que alguns métodos para tratamento da peri-implantite estão sendo desenvolvidos como o uso de anti-sépticos (digluconato de clorexidina), uso de esferas de minociclina e íons metálicos (Prata e Cobre). Cabe ressaltar este último método, que propõe a utilização dos íons Ag<sup>+</sup> por serem tóxicos às células bacterianas, no entanto, existem preocupações com relação a toxicidade que a Prata poderia causar a longo prazo. Com relação ao uso de antimicrobianos na superfície dos implantes, são propostos dois sistemas distintos, um de atuação controlada e outro de atuação permanente. A superfície de antimicrobiano permanente não trata o tecido circundante, mas procura proteger o implante da colonização bacteriana, enquanto a superfície de liberação controlada trata o tecido circundante e possuem a grande desvantagem de possivelmente induzir uma resistência bacteriana. Conclui-se que novas tecnologias estão se direcionando para a prevenção na formação do biofilme na superfície de implantes. No entanto, grandes partes dos estudos são *in vitro* e para isso são necessárias novas

pesquisas para avaliar a eficácia in vitro dos mesmos (HICKOK, SHAPIRO e CHEN, 2018).

Outro estudo de revisão de literatura acerca dos produtos que podem desencadear uma reação inflamatória no tecido peri-implantar foi conduzido. Foram encontrados 79 artigos relevantes sobre o assunto. Observou-se que micro e nanopartículas são liberadas como resultado da degradação dos implantes dentários e agem como corpo estranho para o sistema imune estimulando, assim, uma ativação de uma série de mediadores associados com reabsorção óssea peri-implantar. Essa resposta imunológica pode ser visualizada através de imagens histológicas, mostrando a presença de células T e macrófagos. Algumas pesquisas in vitro demonstram que há um aumento na expressão de citocinas inflamatórias, ativação de osteoclastos e alterações na presença de macrófagos e neutrófilos na presença de íons de titânio. Além disso, já é comprovado o potencial citotóxico das partículas de titânio in vivo, podendo causar modificações nas células inflamatórias, aumento na expressão do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e possível disseminação para outros sítios como nódulos linfáticos, baço, pulmão e fígado. Os resultados do estudo demonstram que na presença das partículas metálicas, ocorrem modificações como aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, infiltração de células inflamatórias e ativação da atividade osteoclástica (NORONHA OLIVEIRA et al., 2018).

Um estudo apresenta uma visão geral baseada em evidências sobre a peri-implantite do Workshop Mundial de Classificação das Doenças Periodontais e Peri-implantares ocorrido em 2017. Foram abordados os seguintes tópicos: 1) definição de peri-implantite; 2) conversão de mucosite peri-implantar em peri-implantite, 3) início e padrão de progressão da doença, 4) características de peri-implantite, 5) risco fatores/indicadores para peri-implantite, e 6) perda óssea progressiva na ausência de inflamação dos tecidos moles. A peri-implantite foi definida como uma condição patológica que ocorre em tecidos ao redor de implantes dentários, caracterizada por inflamação no tecido conjuntivo e perda progressiva de suporte osso. A doença pode ocorrer no início ou durante o acompanhamento dos implantes dentários, e progride de uma forma não linear e acelerada. É facilmente identificada clinicamente, devido aos sinais de inflamação, presença de sangramento e aumento na profundidade à sondagem. A nível

histológico, quando comparada a doença periodontal, a peri-implantite geralmente apresenta lesões inflamatórias maiores. Existem fortes associações entre uma maior chance de desenvolver peri-implantite em pacientes com histórico de periodontite crônica, com habilidade reduzida de controle de placa e que não faz manutenção regular. Há ainda algumas evidências que relacionam a peri-implantite com outros fatores, como: presença de cimento restaurador submucoso, falta de mucosa ceratinizada peri-implantar e posicionamento inadequado de implantes dentários (SCHWARZ et al., 2018).

Um estudo clínico randomizado foi conduzido para comparar a resposta inflamatória na mucosa com peri-implantite em pacientes com o tecido peri-implantar saudável. O estudo foi realizado com 18 pacientes, sendo 9 pacientes do grupo peri-implantite e 9 do grupo com o tecido peri-implantar saudável. Foram excluídos dos estudos pacientes com histórico de doença periodontal, presença de doenças sistêmicas relevantes, tabagistas e grávidas. Os parâmetros avaliados foram: (1) sangramento marginal, (2) supuração e (3) profundidade de sondagem. Não houve sangramento em nenhuma amostra do grupo PS (tecido peri-implantar saudável) enquanto no grupo PP (peri-implantite) todas as amostras apresentaram sangramento e também uma profundidade média de sondagem maior. O grupo PS apresentou uma maior densidade de fibras colágenas e maior expressão de IL-13, em contrapartida, o grupo PP apresentou um aumento na expressão de TGF- $\beta$  e IL-17. A maior resposta inflamatória no grupo PP sugere a participação de mastócitos e aumento da expressão de CD31. Esta indução estimula a presença de leucócitos, que por sua vez, aumenta a expressão de IL-17, exacerbando o quadro inflamatório pela inibição da atividade de IL-13. Com a diminuição da IL-13 no grupo PP, a atividade pró-fibrótica neste grupo seria reduzida, concomitante a isso, o aumento na expressão de IL-17 gera ativação dos osteoclastos, que podem culminar na perda do implante. Concluiu-se que compreendendo melhor a ação das citocinas no mecanismo da peri-implantite, novas terapias podem ser desenvolvidas a fim de inibir a síntese de IL-17 e aumentar a expressão de IL-13 no tecido peri-implantar, contribuindo para maior longevidade do implante (ARIHIRO et al., 2019).

Um estudo foi realizado para fornecer uma visão geral dos avanços na modificação da superfície de implantes dentários, analisar e comparar a

capacidade de osseointegração e o resultado clínico exibido por diferentes estudos. As modificações mais comuns, que aumentam a atividade osteoblástica atuando no processo inicial de osseointegração, utilizadas atualmente são a rugosidade de superfície em diferentes escalas e a utilização de revestimentos ricos em fosfato de cálcio (hidroxiapatita). Novas tendências são as modificações topográficas associadas a agentes antimicrobianos ou antiaderentes, que reduzem a proliferação de bactéria na superfície do implante, para atuarem de forma sinérgica sem atrapalhar o processo de osseointegração. Alguns exemplos de agentes antimicrobianos ou anti-aderentes microbianos que são uma futura promessa na implantodontia são os íons metálicos, principalmente de Prata e Zinco, peptídeos bactericidas e antibióticos. O estudo concluiu que a tendência para as futuras gerações de implantes dentários está focada no desenvolvimento de superfícies bioativas que combinam atividade antimicrobiana com capacidade osteogênica para aperfeiçoar a cicatrização e a capacidade antibacteriana nos estados iniciais (ASENSIO, VÁZQUEZ-LASA e ROJO, 2019).

Um estudo experimental *in vitro* foi elaborado para avaliar as características de superfície de implantes dentários usando resposta inflamatória e diferenciação osteoblástica. Foram utilizados cinco modelos de implantes dentários disponíveis comercialmente, que passaram por análise da rugosidade através de microscopia de varredura. Os macrófagos foram plaqueados diretamente sobre a superfície dos implantes. A análise da secreção de proteína pró-inflamatória (TNF, IL-1, IL-6, IL-12, IL-17A e IL-8) anti-inflamatória (IL-4, IL-10) foram quantificados por ELISA. Observou-se uma tendência de maior expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-17A, IL-1, IL-12, IL-6) em duas marcas comerciais de implantes (A e C) comparados com as três demais (D, E e F), que estavam associadas a um aumento na síntese de IL-10. Além disso, o único implante hidrofílico (F) usado na amostra estava associado a uma melhora na formação óssea. Em contrapartida, os dois implantes (A e C) que aumentaram a expressão de citocinas pró-inflamatórias, também estava associado ao quadro de reabsorção óssea. O estudo demonstrou que o uso de um modelo *in vitro* para simular diferentes superfícies de implantes dentários e como elas podem afetar o resultado biológico é uma alternativa interessante e de fácil execução, que pode auxiliar muito no

tratamento e no resultado final (HOTCHKISS, SOWERS e OLIVARES-NAVARRETE, 2019).

Um estudo de revisão sistemática foi produzido para avaliar a taxa de sobrevivência de implantes colocados em locais que tiveram uma falha de implante prévia e investigar fatores que podem afetar os resultados após o retratamento. A questão de pesquisa (PICO) utilizada neste trabalho foi “Em indivíduos parcialmente edêntulos, qual é a taxa de sobrevivência de implantes substituindo um implante original anteriormente falhado?”. A pesquisa utilizou as bases de dados OVID Medline, EMBASE e SCOPUS no período compreendido entre 1991 a 2018. Oito artigos foram selecionados para leitura na íntegra, com base nos seguintes critérios de inclusão: estudos clínicos retrospectivos e uso de implante em um local previamente falhado e foram excluídos os estudos in vitro, estudos experimentais em animais, relatos de caso e artigos de revisão. Os resultados sobre a incidência de falhas precoces e tardias foram heterogêneos porque a definição de falha precoce e tardia nos estudos selecionados não foi coincidente. As principais razões para falha precoce do implante foram relatadas como mobilidade sem causa específica e falha na osseointegração também sem causa específica, seguido por inflamação e infecção e dor aguda prolongada. Outras razões, como a falta de osseointegração sem causas especificadas, sobrecarga, mau posicionamento, peri-implantite e fratura do implante foram considerados motivos para falha tardia do implante. Com base nos estudos selecionados, conclui-se que houve uma taxa de sobrevivência alta (86,3%) para retratamentos de implantes compreendido entre um período médio de um a cinco anos. Esses valores sugerem que a maioria das falhas iniciais de implantes é atribuível a fatores de risco modificáveis, como arquitetura do implante, local anatômico, infecção, ou sobrecarga oclusal (OH, SHIAU e REYNOLDS, 2020).

### 3 DISCUSSÃO

Este estudo, realizado por meio de uma revisão de literatura, buscou elucidar sobre os mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese da doença peri-implantar. No entanto, ao realizar a pesquisa nas bases de dados, observou-se que o número de publicações encontradas foi baixo. Este fato reforça a relevância deste estudo, mas, por outro lado, também representa uma limitação para seu desenvolvimento.

Embora não seja claramente descrito, na doença peri-implantar há um predomínio de células T, sugerindo que a resposta imune local também seja regulada por essas células (ARIHIRO et al., 2019). As células T são divididas em subconjuntos (ARIHIRO et al., 2019; SEVERINO; NAPIMOGA; DE LIMA PEREIRA, 2011), onde cada subconjunto é caracterizado por funções específicas e produções de citocinas diferentes (SEVERINO; NAPIMOGA; DE LIMA PEREIRA, 2011). As células Th1 estão envolvidas na imunidade celular (ARIHIRO et al., 2019) e produzem interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e IL-2 (ARIHIRO et al., 2019). As células Th2 secretam, principalmente, as interleucinas IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 (ARIHIRO et al., 2019; SEVERINO; NAPIMOGA; DE LIMA PEREIRA, 2011) e estimulam respostas humorais (ativação dos linfócitos B e produção de anticorpos) (SEVERINO; NAPIMOGA; DE LIMA PEREIRA, 2011). Já as células Th1, secretam a citocina pró-inflamatória IL-17 (ARIHIRO et al., 2019; SEVERINO; NAPIMOGA; DE LIMA PEREIRA, 2011). As doenças peri-implantares, além da etiologia infecciosa, também apresentam caráter inflamatório e os pacientes que desenvolvem esta doença apresentam um aumento na produção de citocina pró-inflamatória IL-17 e redução na produção de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 e IL-13 (ARIHIRO et al., 2019).

Embora as taxas de sucesso dos implantes dentários sejam altas, cerca de 5% a 11% dos implantes dentários falham e devem ser removidos (NORONHA OLIVEIRA et al., 2018). Entre as complicações biológicas que podem ocorrer após sua instalação, destacam-se a mucosite peri-implantar e a peri-implantite (NORONHA OLIVEIRA et al., 2018; SCHWARZ et al., 2018).

A mucosite peri-implantar é uma inflamação induzida por biofilme sem evidência de destruição de tecido ósseo (BELIBASAKIS, 2014). Clinicamente,

apresenta sangramento à sondagem (DERKS; TOMASI, 2015) e um tecido eritematoso ao redor do implante (ARIHIRO et al., 2019). Histologicamente, é caracterizada pela presença de tecido epitelial acantótico, perda de tecido conjuntivo, infiltrado de células T e B, neutrófilos e macrófagos (BELIBASAKIS, 2014). Com relação à prevalência da mucosite peri-implantar, os estudos são limitados e não possuem um padrão de avaliação, o que gera valores bem variados. No geral, sua prevalência varia entre 40% (SALVI, COSGAREA e SCULEAN, 2016) e 42% (DERKS e TOMASI, 2015).

A peri-implantite é uma lesão inflamatória de etiologia bacteriana, caracterizada pela inflamação da mucosa peri-implantar e perda óssea (ARIHIRO et al., 2019). Não existe um consenso sobre os limites da perda óssea (DERKS e TOMASI, 2015), mas alguns estudos sugerem que a bolsa peri-implantar deve ser maior que 4 mm e deve apresentar destruição óssea em “formato de disco” (BELIBASAKIS, 2014). A doença progride de forma não linear e acelerada (SCHWARZ et al., 2018) e os fatores de risco são: higiene oral deficiente, tabagismo, condições sistêmicas (diabetes mellitus), susceptibilidade genética, consumo excessivo de álcool e histórico de periodontite (BELIBASAKIS, 2014). Existem ainda outros fatores associados, como: presença de cimento restaurador submucoso no pós-operatório (SCHWARZ et al., 2018); falta de mucosa queratinizada peri-implantar (SCHWARZ et al., 2018), posicionamento inadequado de implantes (SCHWARZ et al., 2018) e presença de íons/partículas metálicas no tecido peri-implantar (NORONHA OLIVEIRA et al., 2018; THOMAS et al., 2013; DODO et al., 2017). Com relação à epidemiologia da peri-implantite, embora tenha sido relatado uma prevalência em torno de 20% (SALVI, COSGAREA e SCULEAN, 2016) os estudos apresentam grandes variações entre si.

Alguns estudos relacionam a presença de partículas metálicas derivadas dos implantes dentários com quadros inflamatórios peri-implantares (NORONHA OLIVEIRA et al., 2018; THOMAS et al., 2013; DODO et al., 2017). Essas partículas podem ser liberadas na inserção cirúrgica (NORONHA OLIVEIRA et al., 2018; DODO et al., 2017), ou como produto de degradação do tratamento de superfície de implantes dentários (NORONHA OLIVEIRA et al., 2018; DODO et al., 2017). O tratamento de superfície é utilizado na intenção de acelerar a cicatrização e melhorar a estabilidade primária dos implantes (DODO et al., 2017),

no entanto, podem desencadear uma resposta imunológica exacerbada do hospedeiro.

A presença de íons metálicos induz a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e IL-8) de forma dose-dependente (ALRABEAH et al., 2017; THOMAS et al., 2013). Essas alterações têm efeito crucial na resposta imunológica e o resultado da perda óssea peri-implantar pode ser atribuível ao desequilíbrio destas citocinas (ALRABEAH et al., 2017). No entanto, é possível observar que os conhecimentos sobre a atuação do sistema imunológico nesta área ainda são rasos; portanto, estudos futuros irão determinar quais fatores e células irão efetivamente participar desta resposta (THOMAS et al., 2013).

Neste contexto, novas tecnologias estão se direcionando para a prevenção na formação do biofilme na superfície de implantes (HICKOK; SHAPIRO; CHEN, 2018) combinando atividade antimicrobiana com alta capacidade osteogênica (ASENSIO; VÁZQUEZ-LASA; ROJO, 2019). Há uma tendência de novos estudos que relacionam baixos níveis séricos de vitamina D com um aumento na falha de implantes dentários (INSUA et al., 2017). A vitamina D é um hormônio lipossolúvel, que pode ser obtida através da dieta ou produzida pela pele após exposição solar (CANTORNA et al., 2015) e é hidroxilada até sua forma ativa 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25 (OH) 2D3) (BAEKE et al., 2010). Atualmente, além das suas funções clássicas, ela também está associada à modulação da resposta imune (CANTORNA et al., 2015; BAEKE et al., 2010), podendo inibir a produção de citocinas inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  e aumentar a liberação da citocina anti-inflamatória IL-10 (BAEKE et al., 2010). Portanto, os dados sugerem um papel importante da vitamina D na regulação das células T para doenças imunomediadas por IL-17 e IFN- $\gamma$  (CANTORNA et al., 2015), que corresponde ao mecanismo imunológico das doenças peri-implantares.

Tendo em vista esses parâmetros, destaca-se a importância de compreender o papel do sistema imunológico na patogênese desta doença. Neste cenário, temos a vitamina D, que embora já seja descrito o seu importante papel no metabolismo ósseo, são necessários novos estudos que avaliem seu efeito na modulação das doenças peri-implantares, visando maior estabilidade dos implantes dentários a longo prazo.

#### **4 CONCLUSÃO**

Com base na literatura pesquisada, nosso estudo apresentou diferentes pontos de vista e novas perspectivas acerca das doenças peri-implantares. Foi possível concluir que, apesar de se tratar de uma doença infecciosa, a resposta do hospedeiro desempenha um papel importante na modulação e no prognóstico da mucosite peri-implantar e peri-implantite.

## REFERÊNCIAS

- ALRABEAH, G. O. et al. The effect of metal ions released from different dental implant-abutment couples on osteoblast function and secretion of bone resorbing mediators. **Journal of Dentistry**, v. 66, n. August, p. 91–101, 2017.
- ARIHIRO, S. et al. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 25, n. 6, p. 1088–1095, 2019.
- ASENSIO; VÁZQUEZ-LASA; ROJO. Achievements in the Topographic Design of Commercial Titanium Dental Implants: Towards Anti-Peri-Implantitis Surfaces. **Journal of Clinic Med**, v. 8, n. 11, p. 1982, 2019.
- BAEKE, F. et al. Vitamin D: Modulator of the immune system. **Current Opinion in Pharmac**, v. 10, n. 4, p. 482–496, 2010.
- BELIBASAKIS, G. N. Microbiological and immuno-pathological aspects of peri-implant diseases. **Archives of Oral Bio**, v. 59, n. 1, p. 66–72, 2014.
- CANTORNA, M. T. et al. Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D regulation of T cells. **Nutrients**, v. 7, n. 4, p. 3011–3021, 2015.
- CHEN, S. et al. Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on Human B Cell Differentiation. **The J of Immunology**, v. 179, n. 3, p. 1634–1647, 2007.
- DERKS, J.; TOMASI, C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. **Journal of Clinic Period**, v. 42, n. S16, p. S158–S171, 2015.
- DODO, C. G. et al. Pro-inflammatory analysis of macrophages in contact with titanium particles and porphyromonas gingivalis. **Braz Dent Journal**, v. 28, n. 4, p. 428–434, 2017.
- ELANI, H. W. et al. Trends in Dental Implant Use in the U.S., 1999–2016, and Projections to 2026. **Journal of Dent Res**, v. 97, n. 13, p. 1424–1430, 2018.
- FRETWURST, T. et al. Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports. **Int J of Implant Dent**, v. 2, n. 1, p. 4–9, 2016.
- HICKOK, N. J.; SHAPIRO, I. M.; CHEN, A. F. The Impact of Incorporating Antimicrobials into Implant Surfaces. **Journal of Dent Res**, v. 97, n. 1, p. 14–22, 2018.
- HONG, D. G. K.; OH, J. Recent advances in dental implants. **Maxillof Plastic and Recons Surg**, v. 39, n. 1, 2017.
- HOTCHKISS, K. M.; SOWERS, K. T.; OLIVARES-NAVARRETE, R. Novel in vitro comparative model of osteogenic and inflammatory cell response to dental implants. **Dental Materials**, v. 35, n. 1, p. 176–184, 2019.
- INSUA, A. et al. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. **Journal of Bio Materials Res**, v. 105, n. 7, p. 2075–2089, 2017.

NORONHA OLIVEIRA, M. et al. Can degradation products released from dental implants affect peri-implant tissues? **Journal of Period Res**, v. 53, n. 1, p. 1–11, 2018.

OH, S. L.; SHIAU, H. J.; REYNOLDS, M. A. Survival of dental implants at sites after implant failure: A systematic review. **Journal of Prost Dent**, v. 123, n. 1, p. 54–60, 2020.

SALVI, G. E.; COSGAREA, R.; SCULEAN, A. Prevalence and Mechanisms of Peri-implant Diseases. 2016.

SCHINCAGLIA, G. P. et al. Clinical, Immune, and Microbiome Traits of Gingivitis and Peri-implant Mucositis. **Journal of Dental Res**, v. 96, n. 1, p. 47–55, 2017.

SCHWARZ, F. et al. Peri-implantitis. **Journal of Clinical Period**, v. 45, n. September 2017, p. S246–S266, 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 Bio**, v. 56, n. 8, p. 823–828, 2011.

THOMAS, P. et al. Allergy or tolerance: Reduced inflammatory cytokine response and concomitant il-10 production of lymphocytes and monocytes in symptom-free titanium dental implant patients. **Bio Med Res Int**, 2013.