



IDENTIFICAÇÃO DE PROCESSOS PATOLÓGICOS E DE AGENTES INFECCIOSOS NA MUCOSA PERI-IMPLANTAR DE PACIENTES COM OU SEM PERI-IMPLANTITE ATRAVÉS DA ANÁLISE HISTOQUÍMICA

IDENTIFICATION OF PATHOLOGICAL PROCESSES AND INFECTIOUS AGENTS IN PERI-IMPLANT MUCOSA OF PATIENTS WITH OR WITHOUT PERI-IMPLANTITIS THROUGH HISTOCHEMICAL ANALYSIS

Taíssa Cássia de Souza Furtado¹, Juliana Barbosa de Faria², Renata Margarida Etchebehere³, Denise Bertulucci Rocha Rodrigues⁴, Eleonora de Paula Amaral⁵ and Sanivia Aparecida de Lima Pereira⁶

¹Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Odontologia/Universidade de Uberaba (UNIUBE) - Uberaba - MG.

²Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) - Uberaba - MG.

³Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) - Uberaba - MG.

⁴Docente do CEFORES/Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFTM e do Programa de Pós-Graduação em Odontologia/Universidade de Uberaba (UNIUBE) - Uberaba - MG.

⁵Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia/Universidade de Uberaba (UNIUBE) - Uberaba - MG.

⁶Docente do CEFORES/Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/UFTM e do Programa de Pós-Graduação em Odontologia/Universidade de Uberaba (UNIUBE) - Uberaba - MG.

RESUMO:

A peri-implantite é uma doença infecciosa caracterizada pela inflamação dos tecidos que circundam o implante, com sangramento à sondagem e perda óssea peri-implantar. O objetivo do presente estudo foi avaliar a presença de processos patológicos e de agentes infecciosos no tecido peri-implantar de pacientes com ou sem peri-implantite. Foram realizadas biópsias da gengiva marginal de implantes dentários de 16 pacientes atendidos em clínica odontológica da rede privada (Uberaba), no período de fevereiro a julho de 2018, sendo 9 casos com peri-implantite e 7 casos controle. Os fragmentos que mediam aproximadamente 4x4mm foram fixados em formol e processados histologicamente, sendo as lâminas coradas pelas colorações Hematoxilina e Eosina para avaliação de processos patológicos; Fite-Faraco para identificar micobactérias; Ziehl-Neelsen para identificar bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR); Grocott e Ácido Periódico de Schiff para avaliar a presença de fungos e Brown-Brein para identificar bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Dos 9 casos com peri-implantite foram observadas bactérias em 4 casos (44,4%), sendo que em 3 casos as bactérias eram Gram-positivas e em 1 caso as bactérias eram Gram-negativas. No caso onde foram encontradas bactérias Gram-negativas foram encontradas também bactérias Gram-positivas do gênero *Actinomyces* sp. Nos 7 casos controle foram observadas bactérias Gram-positivas em dois casos apenas (28,6%), sendo que em um deles havia também granuloma do tipo corpo estranho. Não foram observados fungos

nem micobactérias em nenhum dos casos analisados. Na maioria dos casos com peri-implantite a área inflamada era composta por infiltrado inflamatório linfoplasmocitário permeado por ocasionais macrófagos, neutrófilos e tecido de granulação. Em um caso foi observada exocitose de neutrófilos em região de espongiose e microabscesso. O processo inflamatório foi o processo patológico mais frequente. Portanto, nos casos de peri-implantite o processo inflamatório foi o processo patológico mais frequente, sempre associado à presença de bactérias, sendo a maioria Gram-positivas. Dessa forma sugerimos que as bactérias Gram-positivas estariam também envolvidas no quadro inflamatório responsável pela destruição dos tecidos peri-implantares e não apenas as bactérias Gram-negativas. No entanto novos estudos devem ser realizados para melhor compreensão da patogênese da inflamação peri-implantar induzida por essas bactérias. **Suporte financeiro:** PAPE/UNIUBE (2018 - 001); Cefores/UFTM; CNPq; FAPEMIG.

PALAVRAS-CHAVE: Biópsia. Peri-implantite. Processos patológicos.

ABSTRACT:

Peri-implantite is an infectious disease characterized by inflammation of the tissues surrounding the implant, with bleeding probing and peri-implant bone loss. The aim of the present study was to evaluate the presence of pathological processes and infectious agents in the peri-implant tissue of patients with or without peri-implantitis. Marginal gingival biopsies of the dental implants of 16 patients attended at a private dentistry clinic (Uberaba) were performed from February to July 2018, being 9 cases with peri-implantitis and 7 control cases. The fragments measuring approximately 4x4mm were fixed in formalin and processed histologically, the slides were stained by Hematoxylin and Eosin stains for evaluation of pathological processes; Fite-Faraco to identify mycobacteria; Ziehl-Neelsen to identify acid-alcohol-resistant bacilli (BAAR); Grocott and Schiff Periodic Acid to evaluate the presence of fungi and Brown-Breien to identify Gram positive and Gram-negative bacteria. Of the 9 cases with peri-implantitis bacteria were observed in 4 cases (44.4%), in 3 cases the bacteria were Gram-positive and in 1 case the bacteria were Gram-negative. In the case where Gram-negative bacteria were found, Gram-positive bacteria of the genus *Actinomyces* sp. Gram-positive bacteria were observed in only two out of 7 control cases (28.6%), in which one also had a foreign body type granuloma. No fungi or mycobacteria were observed in none of the analyzed cases. In most cases with peri-implantitis, the inflamed area consisted of lymphoplasmocytic inflammatory infiltrate permeated by occasional macrophages, neutrophils and granulation tissue. In one case, neutrophil exocytosis was observed in the region of spongiosis and microabscess. The inflammatory process was the most frequent pathological process. Therefore, in cases of peri-implantitis the inflammatory process was the most frequent pathological process, always associated with the presence of bacteria, being the most Gram-positive. Thus, we suggest that Gram-positive bacteria would also be involved in the inflammatory condition responsible for the destruction of peri-implant tissues and not only Gram-negative bacteria. However, further studies should be conducted to better understand the pathogenesis of peri-implant inflammation induced by these bacteria.

Financial support: PAPE/UNIUBE (2018 - 001); Cefores/UFTM; CNPq; FAPEMIG.

Key words: Biopsy. Peri-implantitis. Pathologic processes.

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇAS PERI-IMPLANTARES: MUCOSITE E PERI-IMPLANTITE

Os implantes dentários endo-ósseos são parafusos feitos de liga de titânio que substituem a raiz de um dente. A estabilidade é conseguida através de um processo de ósseo-integração, que é definido como o íntimo contato estrutural e funcional entre o implante e osso circundante (BRANEMARK, 1983). Os implantes dentários estão ligados a coroas de cerâmica ou metal por estruturas chamadas de pilares, e são estabelecidos funcionalmente, quando o contato oclusal é estabelecido com a colocação da coroa.

A sobrevida de um implante depende do ambiente local, bem como de fatores relacionados à oclusão. A taxa de sobrevida de implantes dentários, 8 anos após a colocação inicial, é estimada em 97%. Este resultado é independente do tamanho do implante, da qualidade do osso, e da ocorrência de uma cirurgia óssea anterior (BUSENLECHNER *et al.*, 2014).

Em torno dos implantes dentários podem surgir duas doenças: a mucosite e a peri-implantite. A mucosite peri-implantar é uma lesão inflamatória da mucosa peri-implantar. Já a peri-implantite inclui a perda de suporte ósseo em torno do implante dentário (HEITZ-MAYFIELD, 2008). A mucosite foi definida no Sétimo Workshop Europeu sobre Periodontologia como sendo uma inflamação circundante implanter do tecido mole dentário, evidenciada pelas alterações na cor da mucosa e no contorno, além de sangramento na sondagem (<0,25 N) (LANG *et al.*, 2011). Essa condição não é acompanhada por perda de osso em torno do implante, e é reversível. Estudos têm relatado que a mucosite peri-implantar afeta 50-90% dos implantes em 80% dos indivíduos, ao passo que 20% dos implantes desenvolvem peri-implantite depois de 5-11 anos (ROOS-JANSACKER *et al.*, 2006; ZITZMANN; BERGLUNDH, 2008; MOMBELLI; MULLER; CIONCA, 2012).

Já a peri-implantite é definida como perda óssea peri-implantar em conjunto com sangramento à sondagem, podendo ser acompanhada por supuração (LANG *et al.*, 2011). A patogenia da peri-implantite é semelhante com a etiopatogenia de periodontite, que é causada por uma cascata de fatores do hospedeiro, microbianos e enzimas proteolíticas levando à destruição de tecido mole e duro (KUULA *et al.*, 2009). No estágio inicial, o acúmulo de placa pode causar mucosite peri-implantar, uma inflamação reversível do tecido mole circundante funcional de implantes (MOMBELLI *et al.*, 1987). Se a situação é deixada sem tratamento, podem levar a peri-implantite em que a inflamação se estende no tecido mais profundo podendo conduzir a uma perda completa de ósseo-integração (HEITZ-MAYFIELD, 2008).

No estudo de Renvert *et al.*(2007) os dados coletados de 976 implantes, a mucosite peri-implantar foi diagnosticada em 59% e a peri-implantite em 14,9%. O diagnóstico da mucosite peri-implantar e peri-implantite pode contribuir para o prolongamento da sobrevida dos implantes dentários. Vários tipos de implantes dentários são cada vez mais usados na odontologia moderna. De acordo com a literatura mais recente, sua taxa de sobrevida em cinco anos atingiu mais de 90% (CRETON *et al.*, 2010; KRENNMAIR *et al.*, 2010).

Dessa forma, para avaliar a atividade da doença ao redor de implantes dentários são realizados métodos clínicos e radiográficos, que podem refletir alterações inflamatórias (KAO *et al.*, 1995) com posterior desmineralização (RENOUARD; NISAND, 2006). Além disso, a avaliação das alterações clínicas e radiográficas são muitas vezes subjetivas. Idealmente, a presença de peri-implantite deve ser detectada de forma objetiva e durante a fase inflamatória precoce para minimizar o dano do tecido e aumentar o potencial de sucesso terapêutico (LAI *et al.*, 2013).

As ferramentas de diagnóstico convencionais como a sondagem, a análise da mobilidade do implante e de exames de raios-X, podem fornecer informações sobre a extensão da destruição dos tecidos, mas não podem prever o risco de doença (BORSANI *et al.*, 2005). Para os inúmeros estudos, o diagnóstico precoce e a atividade da doença podem ser realizados por meio de análise de fluido crevicular peri-implantar por ser um exsudado inflamatório (SORSA *et al.*, 2010). O fluido crevicular peri-implantar é um exsudato inflamatório proveniente dos vasos do plexo gengival que contém enzimas derivados do hospedeiro, citocinas inflamatórias e produtos de degradação de tecido (GENTILE; CHUANG; DODSON, 2005). Locais inflamados geralmente produzem mais fluido crevicular peri-implantar que locais menos inflamados, e sua avaliação quantitativa tem sido amplamente utilizada em estudos de investigação (KAKLAMANOS; TSALIKIS, 2002; ARMITAGE, 2004). No entanto, o maior volume isoladamente não pode ser considerado um fator de risco para a inflamação (KUULA *et al.*, 2009). A composição de fluido peri-implantar é semelhante à composição do fluido crevicular gengival contendo micro-organismos na placa subgengival e supragengival (LAMSTER; AHLO, 2007). Dos mais de 65 componentes, que foram preliminarmente examinados como possíveis marcadores para a periodontite (ARMITAGE, 2004), apenas alguns são considerados como biomarcadores específicos da destruição do osso alveolar (MA *et al.*, 2000; KINNEY; RAMSEIER; GIANNOBILE, 2007).

1.2 PATOGÊNESE

A patogênese da peri-implantite parece ser semelhante à da periodontite. O início das duas doenças depende da presença de um biofilme rico em bactérias Gram-negativas. No entanto, evidências sugerem que o *S. aureus*, bactéria Gram-positiva, pode ser também um importante patógeno na iniciação de alguns casos de peri-implantite. O acúmulo de biofilme persistente pode provocar resposta inflamatória mais acentuada nos tecidos da mucosa peri-implantar que na mucosa dento-gengival, devido a diferenças estruturais como vascularização, presença de fibroblastos e colágeno. No entanto, algumas das lesões de peri-implantite parecem ter períodos de rápida progressão, em que a lesão infecciosa pode atingir a medula óssea alveolar. Do ponto de vista clínico os fatores de risco para a periodontite podem ser considerados idênticos aos da peri-implantite. Além disso, os pacientes suscetíveis à periodontite parecem ser mais suscetíveis a peri-implantite do que pacientes sem história de periodontite. Portanto, tanto a periodontite como a peri-implantite são doenças inflamatórias provocadas por agentes biológicos oportunistas, sendo a terapia realizada com antibacterianos (HEITZ-MAYFIELD; LANG, 2010).

Um dos primeiros trabalhos que apresentou dados referentes à microbiota, associada ao insucesso de implantes, foi realizado por Rams e Link, em 1983. O estabelecimento da microbiota subgengival depende da colonização sucessiva da superfície do dente por várias espécies bacterianas, resultando na complexa microbiota anaeróbica Gram-negativa observada em locais periodontalmente doentes (SHIBLI *et al.*, 2008).

Na peri-implantite, assim como na periodontite, há presença de bactérias, especialmente *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythenses* (MOMBELLI *et al.*, 1987; LEONHARDT; RENVERT; DAHLEN, 1999; SHIBLI *et al.*, 2003; QUIRYNEM *et al.*, 2006). O desequilíbrio entre a presença de microrganismos e a resposta do hospedeiro faz com que se instalem tanto as lesões periodontais quanto as lesões peri-implantares (ZITZMANN; BERGLUNDH, 2008).

Shibli *et al.* (2003), estudaram a microbiota e a perda óssea ao redor dos implantes com peri-implantite induzida por ligadura. Os autores utilizaram 36 implantes dentais com 4 superfícies diferentes que foram colocados nas mandíbulas edêntulas de seis cães. Nos dias zero, 20, 40, e 60 após a colocação de ligaduras de algodão, as amostras microbiológicas e as radiografias periapicais foram obtidas. A presença de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Gampylobacter* spp, *Prevotella intermedia/nigrescens*, *Capnocytophaga* spp, *Fusobacterium* spp, *Streptococcus* beta-hemolítico e *Candida* spp foram avaliados em cultura. Os autores concluíram que os implantes dentais com peri-implantite induzida por ligadura, são afetados por patógenos periodontais, independente da superfície.

Espiroquetas, bastonetes, organismos Gram-negativos, facultativos ou anaeróbios estritos, microrganismos mais associados à doença peri-implantar, podem lesar os tecidos de diferentes formas: invadindo e destruindo diretamente os tecidos peri-implantares por meio de liberação de enzimas, subprodutos e fatores de reabsorção óssea, diminuindo as defesas do hospedeiro, induzindo uma reação inflamatória mediada pelo sistema imune do hospedeiro, bem como uma combinação dos fatores citados (CERBASI, 2010).

Humphrey (2006) através de seus estudos, pode afirmar que os patógenos identificados em bolsas periodontais, anteriormente a instalação dos implantes, puderam ser identificados nos sítios peri-implantares após três meses de exposição dos mesmos à cavidade oral.

Outros dados sugerem que implantes em indivíduos parcialmente edêntulos são colonizados por patógenos periodontais até 14 dias após a exposição ao ambiente oral e, em até 28 dias após essa exposição há o estabelecimento de uma microbiota subgengival (LANG; WILSON; CORBET, 2000; TELES; HAFFAJEE; SOCRANSKY, 2010).

Alguns micro-organismos, tais como *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* e Bastonetes entéricos tem sido associados a sítios peri-implantares. *S. aureus* tem elevada aderência a superfície do titânio e sua presença está ligada a supuração e sangramento a sondagem. *C. albicans* é o fungo mais encontrado na cavidade oral e sua presença está fortemente remetida à candidíase oral, especialmente

em pacientes usuários de prótese (KRONSTROM *et al.*, 2001; BOTERO *et al.*, 2005; BLANKENSHIP, 2006; HARRIS *et al.*, 2006; RENVERT *et al.*, 2008; BURGERS *et al.*, 2010).

Leonhardt *et al.* (2002) acompanharam durante dez anos, 15 pacientes que apresentavam doença periodontal. Após serem tratados, implantes do Sistema Branemark foram instalados e uma devida terapia periodontal de suporte instituída. Bactérias como *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga sp* e *C. rectus* foram detectadas tanto nos sulcos peri-implantares saudáveis como anteriormente nos sulcos gengivais dos dentes implantados, apontando que a presença das mesmas, não poderiam ser associadas diretamente a doença peri-implantar. Os autores relataram que essas bactérias também foram encontradas em sulcos peri-implantares comprometidos.

Vários estudos microbiológicos demonstraram uma dispersa microbiota submucosa dominada por cocos Gram-positivos facultativos e bastonetes. Em contraste, uma bolsa peri-implantar parece abrigar uma microbiota semelhante à encontrada na doença periodontal (SHIBLI *et al.*, 2008).

A condição saudável dos tecidos periodontais (sustentação e proteção) é um fator imprescindível para que ocorra uma boa reabilitação bucal utilizando implantes dentários. Faz-se necessário a adequação do meio bucal, mudanças de hábitos como tabagismo e etilismo, além de controle das doenças sistêmicas, como a diabetes *mellitus*, na qual os pacientes estão mais propensos a desenvolver infecções e complicações vasculares que afetam a cicatrização. A prevenção de doenças peri-implantares está diretamente relacionada com os cuidados que compreendem uma boa higiene bucal, acompanhamento odontológico periódico, motivação e orientação dos pacientes, já que os fatores etiológicos primários correspondem a microbiota específica presente no biofilme (ANSOLIN *et al.*, 2017).

Com a realização do presente estudo acredita-se que os pacientes com peri-implantite apresentem maior intensidade de processos patológicos e maior frequência de agentes infecciosos no tecido peri-implantar. Dessa forma, a identificação desses agentes infecciosos no tecido peri-implantar poderá nortear futuros tratamentos e conseqüentemente reduzir o índice de perda dos implantes por essa doença.

O objetivo do presente estudo foi identificar processos patológicos e agentes infecciosos na mucosa peri-implantar de pacientes com ou sem peri-implantite através de técnicas histológicas.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

O presente estudo transversal foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Universidade de Uberaba - UNIUBE, sob o parecer número: 2.457.394. Os pacientes foram selecionados durante consulta de acompanhamento dos implantes, no período de fevereiro a julho de 2018, em clínica odontológica da rede privada na cidade de Uberaba, Minas Gerais, Brasil. Foram obtidas informações médicas e odontológicas dos pacientes que concordaram em participar do estudo e que atenderam aos critérios de inclusão/exclusão. Os dados demográficos como a idade, o gênero e a etnia foram avaliados para obter uma distribuição homogênea entre os grupos. Todos os pacientes elegíveis foram informados da natureza do estudo, os potenciais riscos e benefícios de sua participação no estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram utilizados 16 implantes de 16 pacientes, sendo nove incluídos no grupo com peri-implantite (CP) e sete incluídos no grupo sem peri-implantite (SP).

Todos os pacientes deveriam possuir pelo menos um implante na cavidade oral, em função há mais de seis meses. Para serem incluídos no grupo CP, os pacientes deveriam apresentar, em pelo menos um sítio do implante, sangramento marginal e profundidade de sondagem superior a 5mm, além de perda óssea identificada radiograficamente. Já no grupo SP a profundidade de sondagem deveria estar entre 0 e 5mm, sem a presença de sangramento marginal, supuração ou perda óssea. Nos casos onde todos os tecidos peri-implantares estivessem saudáveis foi selecionado aquele mais próximo à linha média. Apenas um implante de cada paciente foi incluído no estudo e, caso possuísse mais de um implante, aquele com maior grau de doença foi utilizado para a realização de biópsia.

Os critérios de exclusão para a seleção dos pacientes foram os seguintes: realização de terapia periodontal anterior; presença de doenças sistêmicas relevantes; uso de antibióticos ou anti-inflamatórios nos últimos seis meses; pacientes fumantes, etilistas crônicos; gestantes; lactantes; implantes com mobilidade ou supuração e aqueles pacientes que não concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.2 EXAME CLÍNICO E RADIOGRÁFICO

Os seguintes parâmetros foram avaliados em seis sítios de cada dente (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, lingual, disto-lingual (DE MENDONÇA *et al.*, 2009), utilizando uma sonda periodontal milimetrada PCPUNC-15BR (Hu-Friedy, São Paulo, Brasil): (a) sangramento marginal – a 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 à sondagem; (c) profundidade de sondagem – distância, em milímetros, entre a margem da mucosa até o fundo da bolsa periodontal.

Logo após o exame clínico, foram obtidas radiografias intra-orais periapicais com o objetivo de avaliar a perda óssea, utilizando a técnica do paralelismo com posicionador radiográfico.

Foi considerada como perda óssea peri-implantar, sendo a doença classificada como peri-implantite, quando a profundidade de sondagem fosse superior a 5 mm. O exame clínico e as tomadas radiográficas foram realizados pelo mesmo examinador previamente treinado e calibrado.

3.3 COLETA DOS FRAGMENTOS DA MUCOSA PERI-IMPLANTAR

Para a coleta dos fragmentos da mucosa peri-implantar, os pacientes foram submetidos a antisepsia extra-oral com solução de digluconato de clorexidina a 2% e intra-oral com bochecho de solução de digluconato de clorexidina a 0,12%. Posteriormente foi realizado bloqueio anestésico local e retirado um fragmento da mucosa peri-implantar medindo aproximadamente 4x4mm (GUALINI; BERGLUND, 2003). No grupo CP os fragmentos foram removidos do sítio com maior profundidade de sondagem e no grupo SP os fragmentos foram removidos da região lingual. Os fragmentos foram fixados em formaldeído a 3,7% por 24h.

3.4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE MORFOLÓGICA MICROSCÓPICA DOS FRAGMENTOS COLETADOS

Após fixação em formaldeído as amostras foram desidratadas, incluídas em parafina e processadas para análise histopatológica. Cortes sagitais seriados de seis micrômetros foram montados em lâmina histológica e corados pelas colorações: a) Hematoxilina e Eosina para avaliação de processos patológicos como hiperemia, hemorragia, inflamação e necrose; b) Fite-Faraco para identificar micobactérias; c) Grocott e Ácido Periódico de Schiff (PAS) para avaliar a presença de fungos; d) Brown-Brein para identificar bactérias Gram positivas e Gram negativas; e) Ziehl-Neelsen para identificar Bacilos Álcool-Ácido Resistentes (BAAR).

A análise das lâminas foi realizada utilizando-se microscópio de luz (BIOVAL, Valência, Espanha). Em cada caso foram analisados todos os campos de tecido epitelial e de tecido conjuntivo. Os processos patológicos e os agentes infecciosos foram classificados em presentes ou ausentes.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram inseridos em uma planilha do Microsoft Excel e analisados com o auxílio do software estatístico GraphPad Prism 5 (GraphPad, San Diego, Califórnia, USA). Na análise estatística os testes de Kolmogorov e Shapiro Wilk foram utilizados para a avaliação da normalidade. Para comparação entre os dois grupos, como as variáveis apresentaram distribuição normal utilizou-se o teste t de Student, sendo os resultados expressos em média e desvio padrão. Para variáveis qualitativas (masculino/feminino; branco/não branco) foi utilizado o teste exato de Fisher. O nível de significância assumido foi de 5% ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

Na tabela 1 pode-se observar os dados demográficos dos pacientes dos grupos com peri-implantite (CP) e sem peri-implantite (SP).

Tabela 1 - Características demográficas dos grupos com e sem peri-implantite.

	Grupo CP (n=9)	Grupo SP (n=7)
Etnia ^a (B/NB)	9:0	6:1
Gênero ^b (M:F)	3:6	4:3
Idade ^c (anos, média ± DP)	60.0 ± 10.0	57.0 ± 6.4

B, Branco; NB, Não-Branco; M, Masculino; F, feminino; DP, desvio padrão; mm, milímetros; CP, com peri-implantite; SP, sem peri-implantite.

^a teste exato de Fisher, $p = 0,43$.

^b teste exato de Fisher, $p = 0,61$.

^c teste t Student, $p = 0,29$.

No grupo sem peri-implantite, dois pacientes (28,6%) apresentavam infecção por bactérias Gram-positivas e nenhum caso de infecção por bactérias Gram-negativas.

No grupo com peri-implantite, quatro pacientes (44,4%) apresentavam infecção por bactérias (Figura 1-A) na mucosa inflamada, um deles por bactérias Gram-negativas (25%) e três (75%) por bactérias Gram-positivas. As bactérias descritas estavam presentes na mucosa e conjuntivo correspondente à área da bolsa peri-implantar. Não foram consideradas as bactérias vistas na superfície do epitélio. Em um caso do grupo com peri-implantite existia infecção por bactérias filamentosas com morfologia compatível com *Actinomyces* sp (11,1%) (Figura 1-B).

Na maioria dos casos com peri-implantite a área inflamada era composta por infiltrado inflamatório linfoplasmocitário permeado por ocasionais macrófagos, neutrófilos e tecido de granulação. Em um caso foi observada excitose de neutrófilos em região de espongiöse e microabscesso (Figura 1-C). Em dois casos foi observada inflamação crônica granulomatosa com granulomas do tipo corpo estranho e presença de bactérias Gram-positivas, sendo um caso do grupo com peri-implantite e o outro do grupo sem peri-implantite (Figura 1-D).

As pesquisas de fungos e micobactérias foram negativas em todos os casos.

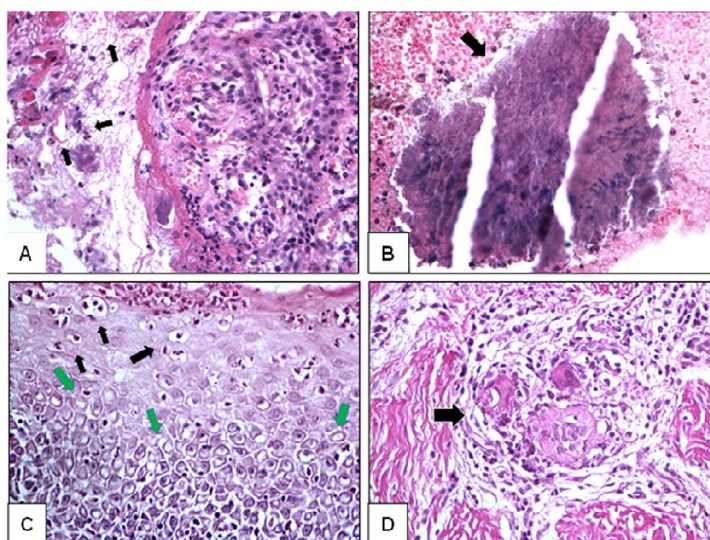


Figura 1 - Análise histopatológica do tecido peri-implantar de pacientes com peri-implantite. (A) Bactérias presentes no tecido peri-implantar (setas) correspondente à região da bolsa peri-implantar

(HE, 400X); (B) Bactérias filamentosas com morfologia compatível com *Actinomyces* sp. (seta) (HE, 400X); (C) Exocitose de neutrófilos (setas pretas) em região de espongiase (setas verdes) e microabscesso (HE, 400X); (D) Inflamação crônica granulomatosa com granulomas do tipo corpo estranho (seta) (HE, 400X). Fonte: Arquivo pessoal.

5 DISCUSSÃO

A peri-implantite é uma doença inflamatória provocada por agentes biológicos oportunistas (HEITZ-MAYFIELD; LANG, 2010). O desequilíbrio entre a presença de microrganismos e a resposta do hospedeiro fazem com que se instalem as lesões peri-implantares (ZITZMANN; BERGLUNDH, 2008). No presente estudo foi encontrada a presença de bactérias Gram-negativas somente no grupo CP demonstrando que nos casos analisados estas bactérias estariam colaborando para o desenvolvimento do processo inflamatório peri-implantar, como já demonstrado em vários estudos (MOMBELLI et al., 1987; LEONHARDT; DAHLEN, 1999; SHIBLI et al., 2003; QUIRYNEM et al., 2006; HEITZ-MAYFIELD; LANG, 2010).

Alguns autores sugerem que bactérias Gram-positivas como o *Actinomyces* sp., podem ser também um importante patógeno na iniciação de alguns casos de peri-implantite (KUMAR et al., 2012; TAMURA et al., 2013; DINGSAD; NELSON; COLEMAN, 2016). No presente estudo foram encontradas bactérias Gram-positivas em ambos os grupos, com maior prevalência no grupo com peri-implantite, sendo que em um caso foram observadas as bactérias Gram-positivas do gênero *Actinomyces* sp. Dessa forma, sugerimos que as bactérias Gram-positivas estariam também envolvidas no quadro inflamatório responsável pela destruição dos tecidos peri-implantares e não apenas as bactérias Gram-negativas.

A inflamação é uma reação de defesa do tecido vivo vascularizado à agressão local (BECHARA; SZABÓ, 2006). Durante o processo de inflamação acontecem vários eventos teciduais que são responsáveis pela eliminação de patógenos, além de estimular processos de reparo (ARAÚJO; SANTANA; ARISAWA, 2013). O acúmulo de biofilme persistente pode provocar resposta inflamatória mais acentuada nos tecidos da mucosa peri-implantar que na mucosa dento-gengival, devido a diferenças estruturais como vascularização, e a proporção de fibroblastos e colágeno (HEITZ-MAYFIELD; LANG, 2010). Já foi demonstrado que na peri-implantite existe formação de tecido conjuntivo ao redor do implante, com várias formações ósseas (PAIS; SLAVESCU, 2016), linfócitos B (GUALINI; BERGLUNDH, 2003) e presença de leucócitos polimorfonucleares neutrófilos circundantes (GUALINI; BERGLUNDH, 2003; PAIS; SLAVESCU, 2016). No presente estudo, a maioria dos casos de peri-implantite apresentaram área inflamada composta por infiltrado inflamatório linfoplasmocitário permeado por ocasionais macrófagos, neutrófilos e tecido de granulação.

Em um caso do grupo com peri-implantite foi observado microabscesso com exocitose de neutrófilos e espongiase. Em estudo anterior demonstramos processo inflamatório com exocitose e espongiase em todos os pacientes com peri-implantite (ARAÚJO et al., 2017). Ao analisar os casos de peri-implantite observou-se que a inflamação foi o processo patológico de maior incidência.

A inflamação granulomatosa é um padrão distinto de reação inflamatória crônica, caracterizada pelo acúmulo focal de leucócitos, principalmente de macrófagos ativados, que geralmente desenvolvem uma aparência epitelióide, formando os granulomas do tipo corpo estranho ou epitelióide (ROBBINS; COTRAN, 2005). Embora a presença de granulomas seja rara na peri-implantite (PACIFICI et al., 2015), no presente estudo foram encontrados granulomas do tipo corpo estranho em ambos os grupos, indicando um processo inflamatório granulomatoso que se formou provavelmente para isolar partículas ósseas remanescentes do procedimento cirúrgico para instalação do implante.

Portanto, no presente estudo demonstramos que a peri-implantite está associada à presença de bactérias, principalmente Gram-positivas, com resposta inflamatória caracterizada pela presença de neutrófilos e de granulomas. Sendo assim, torna-se fundamental a adoção medidas adequadas de higiene oral no sentido de prevenir infecções peri-implantares. No entanto, novos estudos deverão ser realizados para melhor compreensão da patogênese dos agentes infecciosos na doença peri-implantar, colaborando para terapia antibacteriana adequada e maior sucesso do implante.

6 CONCLUSÃO

Portanto, nos casos de peri-implantite o processo inflamatório foi o processo patológico mais frequente, sempre associado à presença de bactérias, sendo a maioria Gram-positivas. Dessa forma sugerimos que as bactérias Gram-positivas estariam também envolvidas no quadro inflamatório responsável pela destruição dos tecidos peri-implantares e não apenas as bactérias Gram-negativas. No entanto novos estudos devem ser realizados para melhor compreensão da patogênese da inflamação peri-implantar induzida por essas bactérias.

REFERÊNCIAS

- ANSOLIN, G.; CARDOSO, G. M.; GÖTZ, R. H.; MARTINAZZO, N.; SILVA, L. R.; IMANISHI, S. A. W.; MUNIZ, M. S.; DIRSCHNABEL, A. J. A importância do estabelecimento e manutenção da saúde bucal em pacientes submetidos a implante dentário. **VIII Jornada Acadêmica de Odontologia**, 2017. Disponível em: <http://editora.unoesc.edu.br/index.php/acaodonto/article/view/15986/8635>.
- ARAÚJO, É. C. C.; SANTANA, R. J.; ARISAWA, E. A. L. S. Mecanismos da inflamação: Análise dos processos fisiopatológicos. **Inicepg. Unipav INIC**, 2013.
- ARAÚJO, M. F.; ETCHEBEHERE, R. M.; MELO, M. L. R.; BEGHINI, M.; SEVERINO, V. O.; CÔBO, E. C.; RODRIGUES, D. B. R.; PEREIRA, S. A. L. Analysis of CD15, CD57 and HIF-1 α in biopsies of patients with peri-implantitis. **Pathology-Research and Practice** **213**, p. 1097-1101, 2017.
- ARMITAGE, G. C. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. **Periodontol** **2000**, [S.I.], v. 34, p. 109-19, 2004.
- BECHARA, G. H.; SZABÓ, M. P. J. Processo Inflamatório: Alterações Vasculares e Mediação Química. **Unesp**, 2006.
- BLANKENSHIP JR, MITCHELL AP. How to build a biofilm: A fungal perspective. **Curr Opin Microbiol**, [S.I.], 9, p. 588-594, 2006.
- BORSANI, E.; SALGARELLO, S.; MENSÍ, M.; BONINSEGNA, R.; STACCHIOTTI, A.; REZZANI, R.; SAPELLI, P.; BIANCHI, R.; RODELLA, L. F. Histochemical and immunohistochemical evaluation of gingival collagen and metalloproteinases in peri-implantitis. **Acta Histochem**, [S.I.], v. 107, n. 3, p. 231-40, 2005.
- BOTERO, J. E.; GONZALEZ, A. M.; MERCADO, R. A. et al. Subgingival microbiota in periimplant mucosa lesions and adjacent teeth in partially edentulous patients. **J Periodontol**, [S.I.], 76, p. 1490-1495, 2005.
- BRANEMARK, P. I. Osseointegration and its experimental background. **J Prosthet Dent**, [S.I.], v. 50, n. 3, p. 399-410, Sep 1983.
- BURGERS, R.; HAHNEL, S.; REICHERT, T. E.; ROSENTRITT, M.; BEHR, M.; GERLACH, T.; HANDEL, G.; GOSAU, M. Adhesion of *Candida albicans* to various dental implant surfaces and the influence of salivary pellicle proteins. **Acta Biomater**, 6, p. 2307-2313, 2010.
- BUSENLECHNER, D.; FURHAUSER, R.; HAAS, R.; WATZEK, G.; MAILATH, G.; POMMER, B. Long-term implant success at the Academy for Oral Implantology: 8-year follow-up and risk factor analysis. **J Periodontal Implant Sci**, [S.I.], v. 44, n. 3, p. 102-8, Jun 2014.
- CERBASI, K. P. Bacterial etiology and treatment of peri-implantitis. **Innov Implant J, Biomater Esthet**, São Paulo, v.5,n.1, p.50-55, jan./abr.2010.
- CRETON, M.; CUNE, M.; VERHOEVEN, W.; MURADIN, M.; WISMEIJER, D.; MEIJER, G. Implant treatment in patients with severe hypodontia: a retrospective evaluation. **J Oral Maxillofac Surg**, [S.I.], v. 68, n. 3, p. 530-8, Mar 2010.
- DE MENDONÇA, A. C.; SANTOS, V. R.; CÉSAR-NETO, J. B.; DUARTE, P. M. Tumor necrosis factor-alpha levels after surgical antiinfective mechanical therapy for peri-implantitis: a 12-month follow-up. **Journal of periodontology**, v. 80, n. 4, p. 693-699, 2009.
- DINGSAD, S.; NELSON, S.; COLEMAN, N.V. Bacterial communities associated with apical periodontitis and dental implant failure. **Microbial Ecology in Health and Disease**, v. 27.31307, 2016.
- GENTILE, M. A.; CHUANG, S. K.; DODSON, T. B. Survival estimates and risk factors for failure with 6 x 5.7-mm implants. **Int J Oral Maxillofac Implants**, [S.I.], v. 20, n. 6, p. 930-7, Nov-Dec 2005.

- GUALINI, F.; BERGLUNDH, T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. **Journal of clinical periodontology**, v. 30, n. 1, p. 14-18, 2003.
- HARRIS, L. G.; MEAD, L.; MULLER- OBERLANDER, E. et al. Bacteria and cell cytocompatibility studies on coated medical grade titanium surfaces. **J Biomed Mater Res A**, [S.I.], 78, p. 50-58, 2006.
- HEITZ-MAYFIELD, L. J. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. **J Clin Periodontol**, [S.I.], v. 35, n. 8 Suppl, p. 292-304, Sep 2008.
- HEITZ-MAYFIELD, L. J.; LANG, N. P. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. **Periodontol 2000**, [S.I.], v. 53, p. 167-81, Jun 2010.
- HUMPHREY, S. Implant Maintenance. **Dent Clin N Am**, [S.I.], 50, p. 463-478, 2006.
- KAKLAMANOS, E. G.; TSALIKIS, L. A review on peri-implant crevicular fluid assays potential in monitoring and predicting peri-implant tissue responses. **J Int Acad Periodontol**, [S.I.], v. 4, n. 2, p. 49-59, Apr 2002.
- KAO, R. T.; CURTIS, D. A.; RICHARDS, D. W.; PREBLE, J. Increased interleukin-1 beta in the crevicular fluid of diseased implants. **Int J Oral Maxillofac Implants**, [S.I.], v. 10, n. 6, p. 696-701, Nov-Dec 1995.
- KINNEY, J. S.; RAMSEIER, C. A.; GIANNOBILE, W. V. Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. **Ann N Y Acad Sci**, [S.I.], v. 1098, p. 230-51, Mar 2007.
- KRENNMAIR, G.; SEEMANN, R.; SCHMIDINGER, S.; EWERS, R.; PIEHSLINGER, E. Clinical outcome of root-shaped dental implants of various diameters: 5-year results. **Int J Oral Maxillofac Implants**, [S.I.], v. 25, n. 2, p. 357-66, Mar-Apr 2010.
- KRONSTROM, M.; SVENSON, B.; HELLMAN, M. et al. Early implant failures in patients treated with Branemark System titanium dental implants: A retrospective study. **Int J Oral Maxillofac Implants**, [S.I.], 16, p. 201-207, 2001.
- KUMAR, P. S.; MASON, M. R.; BROOKER M. R.; O'BRIEN, K. Pyrosequencing reveals unique microbial signatures associated with healthy and failing dental implants. **J Clin Periodontol**, 2012.
- KUULA, H.; SALO, T.; PIRILA, E.; TUOMAINEN, A. M.; JAUHAINEN, M.; UITTO, V. J.; TJADERHANE, L.; PUSSINEN, P. J.; SORSA, T. Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during Porphyromonas gingivalis-induced periodontitis. **Infect Immun**, [S.I.], v. 77, n. 2, p. 850-9, Feb 2009.
- LAI, H. C. et al. Long-term outcomes of short dental implants supporting single crowns in posterior region: a clinical retrospective study of 5-10 years. **Clin Oral Implants Res**, [S.I.], v. 24, n. 2, p. 230-7, Feb 2013.
- LAMSTER, I. B.; AHLÖ, J. K. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. **Ann N Y Acad Sci**, [S.I.], v. 1098, p. 216-29, Mar 2007.
- LANG, N. P.; BERGLUNDH, T. et al. Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. **J Clin Periodontol**, [S.I.], v. 38 Suppl 11, p. 178-81, Mar 2011.
- LANG, N. P.; WILSON, T. G.; CORBET, E. F. Biological complications with dental implants: their prevention, diagnosis and treatment. **Clin Oral Implants Res**, [S.I.], 11 (Suppl.), p. 146-155, 2000.
- LEONBARDT, A.; GRONDAHL, K.; BERGSTROM, C.; LEKHOLM, U. Long-term followup of osseointegrated titanium implants using clinical, radiographic and microbiological parameters. **Clinical Oral Implants Research**, [S.I.], 13, p. 127-132, 2002.
- LEONHARDT, A.; RENVERT, S.; DAHLEN, G. Microbial findings at failing implants. **Clin Oral Implants Res**, [S.I.], 10, p. 339-345, 1999.
- MA, J.; KITTI, U.; TERONEN, O.; SORSA, T.; HUSA, V.; LAINE, P.; RONKA, H.; SOLO, T.; LINDQVIST, C.; KONTTINEN, Y. T. Collagenases in different categories of peri-implant vertical bone loss. **J Dent Res**, [S.I.], v. 79, n. 11, p. 1870-3, Nov 2000.
- MOMBELLI, A.; MULLER, N.; CIONCA, N. The epidemiology of peri-implantitis. **Clin Oral Implants Res**, [S.I.], v. 23 Suppl 6, p. 67-76, Oct 2012.

- MOMBELLI, A.; VAN OOSTEN, M. A.; SCHURCH E JR; LANG, N. P. The microbiological associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. **Oral Microbiol and Immunol**, [S.I.], 2, p. 145-51, 1987.
- PACIFICI, A.; CARBONE, D.; MARINI, R.; SFASCIOTTI, G. L.; PACIFICI, L.; Clinical Management of a Peri-Implant Giant Cell Granuloma. **Case Reports in Dentistry**, 2015.
- PAIS, E. S.; SLAVESCU, D. Degenerative and regenerative morphological aspects in peri-implantitis. **Ultrastructural Pathology**, Mar 2016.
- QUIRYNEN, M.; VOGELS, R.; PEETERS, W.; VAN STEEBERGHE, D.; NAERT, I.; HAFFAJEE, A. Dynamics of initial subgingival colonization of "pristine" peri-implant pockets. **Clin Oral Implants Res**, [S.I.], 17, p. 25-37, 2006.
- RAMS, T. E.; LINK, C. C. Microbiology and failing dental implants in humans: elétron microscopy observations. **J Oral Implantol**, [S.I.], 11, p. 93-100, 1983.
- RENOUARD, F.; NISAND, D. Impact of implant length and diameter on survival rates. **Clin Oral Implants Res**, [S.I.], v. 17 Suppl 2, p. 35-51, Oct 2006.
- RENVERT, S.; ROOS-JANSACKER, A. M.; LINDAHL, C.; RENVERT, H.; RUTGER PERSSON, G. Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation. **Clin Oral Implants Res**, [S.I.], v. 18, n. 4, p. 509-16, Aug 2007.
- RENVERT, S.; LINDAHL, C.; RENVERT, H.; PERSSON, G. R. Clinical and microbiological analysis of subjects treated with Branemark or AstraTech implants: A 7-year follow-up study. **Clin Oral Implants Res**, [S.I.], 19, 2008.
- ROBBINS; COTRAN. **Patologia - Bases Patológicas das Doenças**, 7ª edição, 2005.
- ROOS-JANSACKER, A. M.; LINDAHL, C.; RENVERT, H.; RENVERT, S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part I: implant loss and associations to various factors. **J Clin Periodontol**, [S.I.], v. 33, n. 4, p. 283-9, Apr 2006.
- SHIBLI, J. A.; MARTINS, M. C.; LOTUFO, R. F.; MARCANTONÍO E JR. Microbiologic and radiographic analysis of ligature-induced peri-implantitis with different dental implantsurfaces. **Int J Oral Maxillofac Implants**, [S.I.], 18(3), p. 383-90, May-Jun, 2003.
- SHIBLI, J. A.; MELO, L.; FERRARI, D. S.; FIGUEIREDO, L. C.; FAVERI, M.; FERES, M. Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. **Clin. Oral Impl., Res.**19, p. 975-982, 2008.
- SORSA, T. et al. Detection of gingival crevicular fluid MMP-8 levels with different laboratory and chair-side methods. **Oral Dis**, [S.I.], v. 16, n. 1, p. 39-45, Jan 2010.
- TAMURA, N.; OCHI, M.; MIYAKAWA, H.; NAKAZAWA, F. Analysis of Bacterial Flora Associated with Peri-implantitis Using Obligate Anaerobic Cultural Technique and 16S rDNA Gene Sequence. **The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants**, v. 28, n. 6, 2013.
- TELES, R. P.; HAFFAJEE, A. D.; SOCRANSKY, S. S. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral: Infecções perimplantares**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 255- 267, 2010.
- ZITZMANN, N. U.; BERGLUNDH, T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. **J Clin Periodontol**, [S.I.], v. 35, n. 8 Suppl, p. 286-91, Sep 2008.

Imagem relacionada ao artigo:

Fonte: <https://blog.dentalcremer.com.br/de-olho-na-peri-implantite>

Resumo: A peri-implantite é uma doença infecciosa caracterizada pela inflamação dos tecidos que circundam o implante, com sangramento à sondagem, perda óssea peri-implantar, além da profundidade de sondagem superior a 5 mm.