



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Centro de Ciências da Saúde

Faculdade de Odontologia

LUCAS LOPES PIMENTEL

**O PAPEL DO RECEPTOR 1 DE LDL OXIDADA DO TIPO LECTINA (LOX-1) NA PATOGÊNESE DA
PERI-IMPLANTITE: REVISÃO SISTEMÁTICA**

RIO DE JANEIRO

2023

Lucas Lopes Pimentel

**O PAPEL DO RECEPTOR 1 DE LDL OXIDADO DO TIPO LECTINA (LOX-1) NA PATOGÊNESE DA
PERI-IMPLANTITE: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação de Mestrado (Acadêmico) submetida ao Programa de Pós-graduação em Odontologia (Área de Concentração: Periodontia) da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia (Área de Concentração: Periodontia).

Orientador(es): Maria Cynésia Medeiros de Barros e Davi da Silva Barbirato

Rio de Janeiro

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

P644p Pimentel, Lucas
O papel do receptor 1 de ldl oxidado do tipo lectina (lox-1) na patogênese da peri-implantite: revisão sistemática / Lucas Pimentel. -- Rio de Janeiro, 2023.
60 f.

Orientadora: Maria Cynésia Medeiro de Barros.
Coorientadora: Davi Barbirato.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, 2023.

1. Peri-implantite. 2. LOX-1. 3. ox-LDL. 4. Revisão sistemática. I. Medeiro de Barros, Maria Cynésia, orient. II. Barbirato, Davi, coorient. III. Título.

Lucas Lopes Pimentel

**O PAPEL DO RECEPTOR 1 DE LDL OXIDADO DO TIPO LECTINA (LOX-1) NA PATOGÊNESE DA
PERI-IMPLANTITE: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação de Mestrado (Acadêmico) submetida ao Programa de Pós-graduação em Odontologia (Área de Concentração: Periodontia) da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia (Área de Concentração: Periodontia).

Orientadores: Maria Cynésia Medeiros de Barros e Davi da Silva Barbirato

Aprovada em 07 de Agosto de 2023 por:

Dra. Carina Maciel da Silva Boghossian, Doutor, UFRJ

Dr. Eduardo Murad Villoria, Doutor, UFRJ

Dr. Rafael Scaf de Molon, Doutor, UNESP

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meus pais, Alexandre e Sandra, pelo amor, carinho, incentivo e dedicação com que sempre me cercaram e minha eterna e amada Vó Zizi
(In memoriam).

AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos pais,

Onde nunca mediram esforços para me ajudar no final de mais um ciclo. Vocês são minha base e meu exemplo de dedicação. Obrigado por todo suporte, amor incondicional e constante estímulo aos meus estudos.

A meus irmãos e sobrinhos,

Nathália, Leonardo, Vítor e Gabriel, por todo carinho e cumplicidade. Vocês são fundamentais na minha vida.

Ao Lucas,

Por todo suporte durante minha trajetória no mestrado, por todo amor, apoio e paciência, que tornaram esta jornada possível.

Aos meus amigos incríveis, Davi, Elisa, Bruna, Pedro, João e Chyuiene, por todos momentos de descontração, apoio e companheirismo.

Ao Felipe e Maya,

Agradeço pela colaboração, pela confiança mútua, pela dedicação em alcançar nossos objetivos juntos e por toda amizade.

Aos meus amigos e colegas conquistado na UFRJ, Bruna, Clara, Taísa, Natalia, Gabriela, Camila e Ana Luisa. Agradeço por todo conhecimento, experiências e colaborações ao longo desses dois anos. Minha jornada acadêmica não seria a mesma sem a amizade e apoio de vocês.

Aos meus orientadores, Prof. Maria Cynésia por toda ajuda e conhecimento para meu desenvolvimento durante a pós-graduação, além de ser um exemplo de ética e profissionalismo que levarei por toda minha vida e Prof. Davi Barbirato por toda dedicação e auxílio durante a pesquisa.

À Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) por proporcionar o ambiente acadêmico propício para a realização desta pesquisa. Agradeço também aos funcionários e professores da instituição com quem tive o prazer de trabalhar ao longo desses anos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos no segundo ano do curso de mestrado.

RESUMO

PIMENTEL, Lucas. O papel do receptor 1 de ldl oxidada do tipo lectina (lox-1) na patogênese da peri-implantite: revisão sistemática. Rio de Janeiro, 2023. Dissertação Mestrado Acadêmico em Odontologia – Área de concentração: Periodontia – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

A peri-implantite é uma condição patológica associada ao biofilme peri-implantar que ocorre nos tecidos ao redor do implante dentário, caracterizado por inflamação e perda óssea progressiva. A peri-implantite desenvolve um infiltrado inflamatório intenso, oxidando partículas de lipoproteínas de baixa densidade (ox-LDL), conhecida por ter comportamento aterogênico. O objetivo da pesquisa foi fazer uma revisão sistemática sobre o papel do receptor 1 de LDL oxidado do tipo lectina (LOX-1) na patogênese da peri-implantite. Uma busca eletrônica sem restrição de idioma ou data de publicação foi realizada nas bases de dados MEDLINE|Pubmed, Cochrane CENTRAL e Embase, registros de protocolos e outras fontes até abril de 2023. A questão clínica e a estratégia de busca foram formuladas usando o método PECOD. Os critérios de elegibilidade incluíram estudos observacionais que avaliam o papel da LOX-1 na patogênese da peri-implantite. A qualidade dos estudos primários foi avaliada por “JBI Critical Appraisal Tools for Analytical Cross-Sectional Studies”. A síntese dos resultados qualitativos seguiu a diretriz de relatórios SWiM e o GRADE foi usado para avaliar a qualidade das respostas nesta revisão sistemática (RS). Esta RS foi estruturada de acordo com a declaração PRISMA 2020. Foram selecionados 6 artigos, envolvendo 152 indivíduos, conforme os critérios de elegibilidade apresentando como resultados, o aumento e a participação do receptor 1 de LDL oxidado tipo lectina (LOX-1) em pacientes com peri-implantite, além de mediar a expressão de metaloproteinase de matriz 2, contribuindo para a destruição tecidual progressiva na peri-implantite. Esta RS fornece evidências preliminares sobre a associação entre LOX-1 e peri-implantite. Reconhecendo as limitações deste estudo, observamos que a LOX-1 está envolvida na patogênese, além de ser um alvo potencial para o manejo da peri-implantite.

Palavras-chave: Perimplantite, revisão sistemática, LDL oxidado.

ABSTRACT

PIMENTEL, Lucas. O papel do receptor 1 de ldl oxidada do tipo lectina (lox-1) na patogênese da peri-implantite: revisão sistemática. Rio de Janeiro, 2023. Dissertação Mestrado Acadêmico em Odontologia – Área de concentração: Periodontia – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Peri-implantitis is a pathological condition associated with the peri-implant biofilm that occurs in the tissues around the dental implant, characterized by inflammation and progressive bone loss. Peri-implantitis develops an intense inflammatory infiltrate, oxidizing low-density lipoprotein particles (ox-LDL), known to have an atherogenic behavior. The objective of this research was to carry out a systematic review on the role of the lectin-type oxidized LDL receptor 1 (LOX-1) in the pathogenesis of peri-implantitis. An electronic search with no restriction on language or publication date was performed on MEDLINE|Pubmed, Cochrane CENTRAL, and Embase databases, protocol registries, and other sources through April 2023. The clinical question and search strategy were formulated using the method PECOD. Eligibility criteria included observational studies evaluating the role of LOX-1 in the pathogenesis of peri-implantitis. The quality of the primary studies was assessed using the “JBI Critical Appraisal Tools for Analytical Cross-Sectional Studies”. The synthesis of qualitative results followed the SWiM reporting guideline and GRADE was used to assess the quality of responses in this systematic review (SR). This SR was structured in accordance with the PRISMA 2020 statement. Six articles, involving 152 individuals, were selected according to the eligibility criteria, presenting as results, the increase and participation of oxidized lectin-type LDL receptor 1 (LOX-1) in patients with peri-implantitis, in addition to mediating the expression of matrix metalloproteinase 2, contributing to the progressive tissue destruction in peri-implantitis. This SR provides preliminary early evidence on the association between LOX-1 and peri-implantitis. Recognizing the limitations of this study, we observed that LOX-1 is involved in the pathogenesis, in addition to being a potential target for the management of peri-implantitis.

Keywords: Peri-implantitis, systematic review, oxidized LDL.

LISTA DE TABELAS QUADRO E FIGURAS

| | |
|--|----|
| TABELA 1- Características dos estudos incluídos..... | 35 |
| TABELA 2- Lista de verificação de avaliação crítica JBI para estudos incluídos | 38 |
| TABELA 3- Resultados de estudos individuais..... | 39 |
| TABELA 4- Avaliando a qualidade das evidências..... | 42 |
| | |
| QUADRO 1: Escala de saúde para implantes dentários..... | 15 |
| | |
| FIGURA 1- Periodontite e Comorbidades..... | 14 |
| FIGURA 2- Observações histopatológicas de lesões de peri-implantite humana..... | 18 |
| FIGURA 3- O sistema imunológico na aterosclerose..... | 22 |
| FIGURA 4- Triagem e inscrição dos estudos incluídos na Revisão Sistemática..... | 34 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---------------|---|
| AR | Artrite reumatoide |
| IL-6 | Interleucina 6 |
| TNF- α | Fatores de Necrose Tumoral Alfa |
| DCV | Doença cardiovascular |
| AVC | Acidente vascular cerebral |
| CRC | Cardiopatia Reumática Crônica |
| DCNT | Doenças crônicas não transmissíveis |
| TG | Triglicerídeos |
| CT | Colesterol total |
| HDL | Lipoproteína de alta densidade |
| LDL | Lipoproteína de baixa densidade |
| VLDL | Lipoproteína de muito baixa densidade |
| OX-LDL | Lipoproteínas de baixa densidade oxidada |
| TH1 | Células T helper 1 |
| TH2 | Células T helper 2 |
| APO | Apolipoproteína |
| IDL | Lipoproteínas de densidade intermediária |
| ROS | Espécies reativas de oxigênio |
| LOX- 1 | Receptor 1 de lipoproteína de baixa densidade oxidada |
| LPO | Peroxidação lipídica |
| AO | Antioxidantes |
| SOD | Superóxido dismutase |
| GPX | Glutationa peroxidase |
| PICF | Fluído crevicular peri-implantar |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 12 |
| 1.1- PERIODONTITE..... | 12 |
| 1.2- PERI-IMPLANTITE..... | 14 |
| 1.3- RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E PERI-IMPLANTITE..... | 18 |
| 1.4- DOENÇAS CARDIOVASCULARES E FORMAÇÃO ATROSCLEROSE..... | 19 |
| 1.5- LIPÍDIOS E LIPOPROTEÍNAS..... | 22 |
| 1.6- ESTRESSE OXIDATIVO..... | 24 |
| 1.7- PROCESSO DE OXIDAÇÃO DA PARTÍCULA DE LDL..... | 25 |
| 2. JUSTIFICATIVA..... | 26 |
| 3. PROPOSIÇÃO..... | 27 |
| 3.1 OBJETIVO GERAL..... | 27 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 27 |
| 4. MATERIAIS E MÉTODOS..... | 28 |
| 4.1 DESENHO DO ESTUDO..... | 28 |
| 4.2 PROTOCOLO E REGISTRO..... | 28 |
| 4.3. QUESTÃO FOCADA..... | 28 |
| 4.4. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS..... | 28 |
| 4.5 FONTES DE INFORMAÇÃO..... | 29 |
| 4.6 ESTRATÉGIA DE BUSCA..... | 29 |
| 4.7 PROCESSO DE SELEÇÃO..... | 30 |
| 4.8 PROCESSO DE COLETAS DE DADOS..... | 30 |
| 4.9 RISCO DE VIÉS E AVALIAÇÃO DE QUALIDADE..... | 31 |
| 4.10 MÉTODOS DE SÍNTESE E MEDIDAS DE EFEITO..... | 31 |
| 4.11 AVALIAÇÃO DE CERTEZA..... | 31 |
| 5. RESULTADOS..... | 32 |
| 5.1. SELEÇÃO DOS ESTUDOS..... | 32 |
| 5.2 SÍNTESE DOS RESULTADOS..... | 32 |
| 5.3. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS..... | 32 |
| 5.4. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS..... | 37 |
| 5.5. QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS..... | 41 |
| 6. DISCUSSÃO..... | 43 |
| 7. CONCLUSÃO..... | 49 |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 50 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Periodontite

Nos últimos anos, o conhecimento da etiologia e patogênese das doenças periodontais estabeleceu novos paradigmas ao conceituar que a Periodontite é considerada uma doença inflamatória crônica multifatorial associada à presença de um biofilme disbiótico que apresenta como principal consequência a perda dos tecidos periodontais de suporte. A partir de então, uma nova classificação para as condições periodontais foi proposta pela *American Academy of Periodontology* e a *European Federation of Periodontology* (CATON et al., 2018; PAPAPANOU et al., 2018). A perda de inserção interproximal em dois ou mais dentes não-adjacentes e bolsa periodontal com mais de 3mm, que apresentam sangramento à sondagem, permanecem como principal meio de diagnóstico clínico nos casos iniciais de periodontite (TONETTI et al., 2018).

Segundo a classificação anterior, de 1999, preconizada por um grupo internacional de especialistas, as doenças gengivais eram baseadas pela presença de placa dental e por fatores que modificam o estado inflamatório dos tecidos periodontais (ARMITAGE, 1999). As principais doenças estabelecidas na classificação de 1999 eram divididas em seis grandes grupos, sendo o grupo de *doenças gengivais induzidas pela placa* o responsável por definir gengivite induzida pela placa, além de outras associações que acometem os tecidos periodontais de proteção, como, hormonais, medicamentos, doenças sistêmicas, má nutrição e hereditariedade. Os grupos que abordam a periodontite foram definidos como: Periodontite crônica, Periodontite agressiva e Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas. A Periodontite crônica representava a destruição periodontal geralmente lenta, diferenciando-se da Periodontite agressiva onde era definida por apresentar uma progressão mais rápida e geralmente em indivíduos mais novos (ARMITAGE, 1999).

Entretanto, em 2018, devido a algumas características limitantes da classificação prévia (ARMITAGE, 1999) como a dificuldade de definir a patogênese da doença periodontal e imprecisão diagnóstica, foi proposta uma nova abordagem para a classificação periodontal. A *American Academy of Periodontology* junto com a *European Federation of Periodontology*, propuseram uma nova classificação para as doenças periodontais e peri-implantares com o intuito de suprir as deficiências da classificação de 1999 (CATON et al., 2018). Encontra-se na atual classificação três grandes grupos sendo o primeiro definido como Saúde periodontal, Doenças e Condições gengivais, seguido pelos grupos Periodontite e outras Condições que afetam o Periodonto. No primeiro grupo, são abordadas definições de saúde gengival em diferentes tipos de periodonto. Como principal doença no grupo, a Gengivite induzida por

biofilme, além de seus fatores modificadores, predisponentes e a influência dos medicamentos nos tecidos periodontais. Um novo esquema para Periodontite foi adotado, no qual as formas de classificação anteriores (Periodontite crônica e Periodontite agressiva) foram agregadas em um só grupo “Periodontite”, acompanhado do estadiamento que a doença periodontal destrutiva se encontra, e a taxa de progressão da mesma (PAPAPANOU et al. , 2018). Não houve evidência suficiente sobre a fisiopatologia da Periodontite crônica e Periodontite agressiva que diferenciasses ambas, ou que orientasse diferentes intervenções terapêuticas, portanto, não foi possível manter classificações diferentes para Periodontite (TONETTI et al., 2018).

Nessa mudança de paradigma, ficou claro que saúde bucal, e principalmente a saúde periodontal, podem impactar a saúde sistêmica do indivíduo através de diversas vias. Os mecanismos propostos que fazem a ligação entre a saúde oral e sistêmica em um indivíduo suscetível, incluem fatores predisponentes como genética, fatores ambientais (estresse, tabagismo, dieta), medicamentos, disbiose microbiana, bactérias/viremias e resposta imune alterada do hospedeiro (KAPILA, 2021).

Hajishengallis (2020) apresenta de forma muito clara as diferentes patologias que foram descritas como associadas à Periodontite, como doenças cardiovasculares, diabetes melitus tipo 2, obesidade, artrite reumatoide (AR), osteoporose, infecções respiratórias, doença inflamatória intestinal, doença de Alzheimer, doença hepática gordurosa não alcoólica, doença renal crônica. Os mecanismos que ligam a Periodontite com outras doenças/condições, são complexos e envolvem diversos fatores, assim como consequências bidirecionais, como é o caso da diabetes mellitus (FIGURA 1).

A Periodontite está associada a níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias como proteína C-reativa, IL-6 e TNF- α . Os patógenos periodontais e seus subprodutos têm sido relatados por desencadear processos ateroscleróticos e o aumento das citocinas podem contribuir para a patogênese das doenças cardiovasculares. A terapia periodontal não cirúrgica clinicamente bem-sucedida tende a reduzir concentração de citocinas pró-inflamatórias circulantes, que podem ser importantes para reduzir o risco de doenças cardiovasculares (MATTILA et al. 1993; BECK et al., 1996; KOPPOLU et al., 2013).

Indivíduos com Periodontite e diagnosticados com a presença de doença cardiovascular, devem ser orientados quanto à importância de realizar um tratamento periodontal e acompanhamento odontológico, devido um maior risco de complicações cardiovasculares. Com isso o tratamento periodontal deve estar entre as ações para diminuir o risco de eventos cardiovasculares assim como a prevenção do tabagismo, realizar exercício

físico, controle do excesso de peso, controle de lipídios e controle da glicêmico (SANZ et al., 2020).

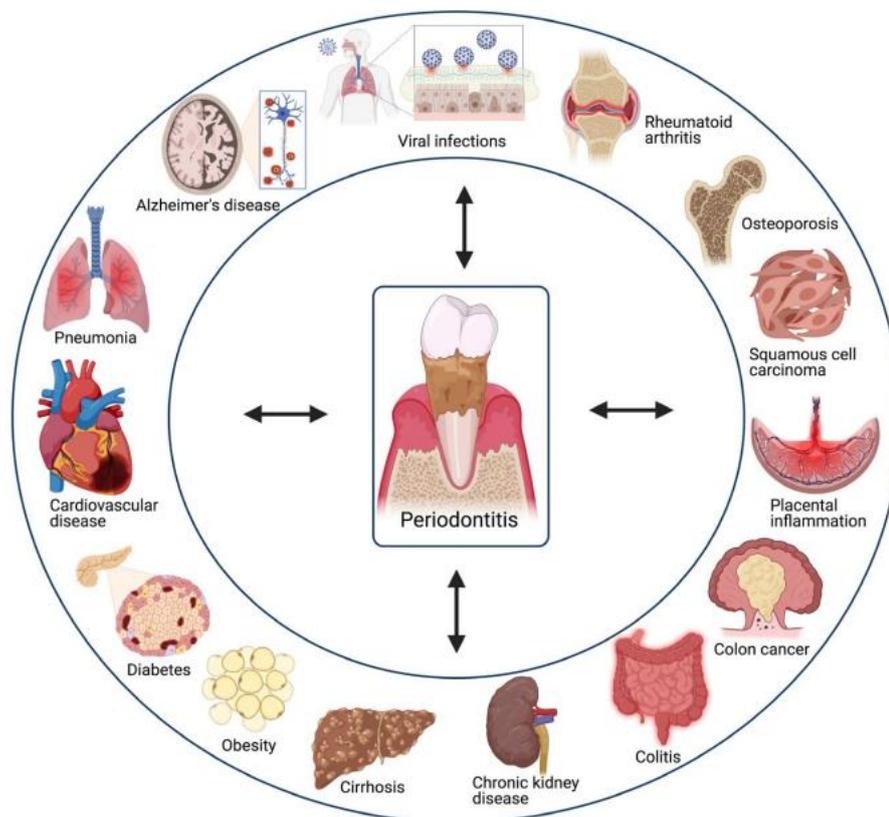


FIGURA 1- Periodontite e Comorbidades.

Fonte: Adaptado de HAJISHENGALLIS, 2022. Periodontology 2000.

1.2 Peri-implantite

Descrita pela primeira vez em 1990, a peri-implantite era definida como um processo inflamatório, relacionado às bactérias que acomete implantes osseointegrados. Inicialmente, o tratamento era baseado na mesma terapia proposta para a Periodontite, como terapia mecânica e uso de antibióticos, porém, após verificarem o insucesso da terapia, novos estudos sobre patogênese e tratamento foram iniciados (ALBREKTSSON & ISIDOR, 1994).

MOMBELLI & LANG (1998) realizaram uma revisão da literatura sobre o diagnóstico e tratamento da Peri-implantite e concluíram que a placa dental, presente na estrutura ao redor do implante, é a principal causa de inflamação peri-implantar e consequente perda óssea alveolar. Como forma de diagnóstico em 1998, os sinais e sintomas associados eram: destruição vertical da crista óssea, presença de bolsa peri-implantar (> 5mm), sangramento à sondagem, presença ou não de edema e hiperplasia. O tratamento consistia em irrigar a bolsa com

clorexidina 0,12%, antibioticoterapia e aplicação de fibra de tetraciclina na bolsa peri-implantar (MOMBELLI & LANG, 1998).

Em 1993 um a escala de qualidade da saúde do implante foi estabelecido, e em 5 de outubro de 2007, uma Conferência de Consenso em Pisa, Itália, modificou o que era conhecido como *James-Misch Health Scale*, e categorizou uma escala clínica para as condições de sucesso, sobrevivência e falha do implante (QUADRO 1) (MISCH et al., 2007).

| Grupo | Condições Clínicas |
|--------------------------------------|--|
| I Sucesso (Saúde ótima) | a) Sem dor ou maciez durante atividade b) 0 mobilidade c) <2 mm perda de osso radiográfico a partir da cirurgia inicial d) Sem história de exsudatos |
| II Sobrevivência Satisfatória | a) Sem dor durante atividade b) 0 mobilidade c) 2 – 4 mm perda de osso radiográfico d) Sem história de exsudatos |
| III Sobrevivência Comprometida | a) Pode ter sensibilidade durante atividade b) Sem mobilidade c) Perda de osso radiográfico >4 mm (menos que 1/2 de corpo de implante) d) Profundidade da sondagem >7 mm e) Pode ter história de exsudatos |
| IV Falha (Falha clínica ou absoluta) | Qualquer dos seguintes: Dor durante atividade b) Mobilidade c) Perda de osso radiográfico >1/2 extensão do implante d) Exsudatos não-controlados e) Não mais na boca |

QUADRO 1: Escala de saúde para implantes dentários.

Fonte: Adaptado de MISCH, 2008.

DERKS & TOMASI (2015) numa revisão sistemática e meta-análise sobre a prevalência da Peri-implantite concluíram que novos critérios para melhor definição das características clínicas e radiográficas da Peri-implantite são necessários. Nesse estudo, estes autores demonstraram que pela falta de padronização na definição de doença, a prevalência da peri-implantite variou de 1 a 47% (DERKS & TOMASI, 2015). Meta-análises estimaram prevalências médias ponderadas de peri-implantite de 22% (IC: 14–30%).

Em 2017 foi proposto uma nova classificação entre *American Academy of Periodontology* junto com a *European Federation of Periodontology*, onde acrescentou além das definições bem estabelecidas de mucosite peri-implantar e peri-implantite, outras classificações como saúde peri-implantar e deficiências nos tecidos Peri-implantares moles e duros (CATON et al., 2018). Segundo *World Workshop* de 2017, a peri-implantite foi definida como uma condição patológica associada à placa que ocorre nos tecidos ao redor dos implantes dentários, caracterizada por inflamação na mucosa peri-implantar e subsequente perda progressiva do osso de suporte (SCHWARZ et al., 2018).

Estudos que avaliam o início e progressão da peri-implantite permanecem em discussão. Um estudo retrospectivo com 9 anos de acompanhamento, com 596 indivíduos portadores de implantes selecionados aleatoriamente, identificou 62 pacientes com peri-implantite moderada/grave. O resultado apontou um padrão não linear de perda óssea em 105 implantes sendo a maioria dos implantes demonstraram os primeiros sinais de perda óssea em até 3 anos. O início da peri-implantite ocorreu precocemente, e 52% e 66% dos implantes apresentaram perda óssea $> 0,5$ mm nos anos 2 e 3, respectivamente. Um total de 70% e 81% dos indivíduos apresentaram ≥ 1 implantes com perda óssea de $> 0,5$ mm nos anos 2 e 3, respectivamente (DERKS et al., 2016).

A peri-implantite compartilha alguns fatores de risco em comum com a Periodontite, porém, mais estudos de intervenção longitudinal são necessários para identificar verdadeiros fatores de risco. Estudos observacionais, transversais, descrevem apenas indicadores de risco. (SCHWARZ et al., 2018).

Entre os principais fatores de risco/indicadores de risco temos o histórico de Periodontite. Segundo o estudo comparativo com 10 anos de acompanhamento de 101 pacientes reabilitados com implantes dentário, os pacientes com histórico de Periodontite apresentaram menor taxa de sobrevida e um número estatisticamente significativo maior de locais com perda óssea peri-implantar (ROCCUZZO et al., 2013). A Periodontite também foi associada a maior risco de perda de implantes, segundo a revisão sistemática com meta-análise (SGOLASTRA et al., 2013). O tabagismo e diabetes são fatores de risco fortemente vinculados à Periodontite, parecem estar associados porém ainda não foi possível definir como fatores de risco para Peri-implantite. A maioria das publicações, portanto, não conseguiu identificar o tabagismo como um fator de risco/indicador para peri-implantite (SCHWARZ et al., 2018).

Outros mecanismos como fricção durante a instalação do implante, desafios microbianos e desgastes da superfície de titânio durante terapia de manutenção (CRUZ et al., 2011), causam liberação de íons/partículas de titânio no tecido peri-implantar. Sua consequência nos tecidos e/ou no desenvolvimento/progressão da peri-implantite continua sendo discutido e permanece incerto. Estudos apontam presença de macrófagos carregados com partículas de titânio em seu interior, próximo aos tecidos peri-implantares, em implantes considerados falhos (OLMEDO et al 2003). A presença de macrófagos pode ser correlacionada devido a corrosão/biotribocorrosão induzir uma reação de hipersensibilidade, essa reação causaria a sensibilização dos linfócitos B, com consequente liberação de citocinas e recrutamento de macrófagos (HALLAB et al., 2003).

As características histopatológicas da Peri-implantite apresentam algumas semelhanças

com a Periodontite, devido a grande quantidade de infiltrado inflamatório. No estudo de BERGLUNDH e colaboradores (2004) avaliando 12 implantes perdidos por peri-implantite através de biópsia do tecido, demonstrou intenso infiltrado inflamatório em toda a região tecidual, e porção apical do epitélio da bolsa foi frequentemente mais fina e ulcerada. Plasmócitos e linfócitos apresentam-se aumentados (FIGURA 2), demonstrando uma maior proporção de leucócitos polimorfonucleares e macrófagos.

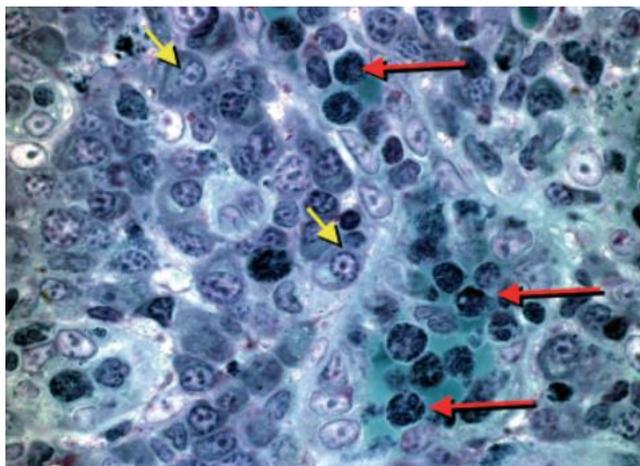


FIGURA 2: Observações histopatológicas de lesões de peri-implantite humana. Fonte: Adaptado de BERGLUNDH et al., 2004.

A resposta individual do hospedeiro frente aos desafios microbiológicos apresenta um grande impacto no desenvolvimento e progressão da Peri-implantite. A IL-1 é uma das principais citocinas pró-inflamatória produzida por macrófagos, assim como granulócitos e outras células. O TNF- α é outro marcador que promove estimulação de eventos incluindo a perda óssea alveolar ao redor do implante (GRAVES & COCHRAN, 2003). Segundo revisão sistemática e meta-análise conduzida por FAOT et al. (2015), 19 estudos apontaram níveis elevados IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 no PICF de pacientes com peri-implantite. Sendo a IL-1 β e TNF- α as citocinas mais estudadas, portanto, são apontadas como as mais importantes na formação de osteoclastos e na reabsorção óssea (FAOT et al., 2015). A *P. gingivalis* pareceu induzir IL-1 β sendo responsável pela regulação e degradação dos componentes da matriz extracelular do sistema plasminogênio e a atividade da collagenase na inflamação, além de estar envolvida em proliferação celular e apoptose (FAOT et al., 2015) (CHE et al., 2015). Com isso, IL-1 β e TNF- α no PICF parecem bons biomarcadores para o diagnóstico e progressão da Peri-implantite.

As células T auxiliares 17 (Th17) são um tipo de células pró-inflamatórias definida por sua função de produzir IL-17. Algumas outras interleucinas, como IL-23 exercem um papel na

intensificação das respostas de Th-17, entretanto, os linfócitos T reguladores (Treg), são caracterizados pelo aumento de expressão de citocinas supressoras como Fator de transformação do crescimento beta (TGF)- β , cuja função é controle de proliferação e diferenciação celular (FIETA & DELSANTE, 2009).

Um estudo de MARDEGAN e colaboradores (2017) com 40 indivíduos, sendo 20 controles saudáveis (idade média $59,4 \pm 6,3$) e 20 com Peri-implantite (idade média de $56,6 \pm 5,5$) avaliando através do PCR em tempo real (RT-PCR) a expressão gênica de IL-17, IL-23 e TGF- β , mostrou uma resposta Th17 predominante e uma diminuição da resposta Treg na presença de Peri-implantite, causando um desequilíbrio associado à perda óssea alveolar (MARDEGAN et al., 2017).

As metaloproteinases de matriz (MMPs) são um importante grupo de enzimas, que sofrem influência quando há modificações no padrão individual do hospedeiro no fluido crevicular peri-implantar (PICF). A MMP-8 que é reconhecida como a principal MMP na periodontite, exerce importante função na região peri-implantar, destruindo matriz extracelular e os componentes da membrana basal e foi descrita como um sinal precoce de ruptura na peri-implantite (KIVELÄ-RAJAMÄKI et al., 2003). As MMP-2 e MMP-9 também estavam aumentadas no PICF de pacientes com Peri-implantite (SALVI et al., 2012; CHE et al., 2017). Outros achados transversais revelaram que as concentrações aumentadas de MMP-8 no PICF podem indicar a fase ativa da peri-implantite (RAJAMÄKI et al., 2003).

A falta de terapia periodontal de suporte (TPS), está relacionada com um aumento na profundidade de bolsa à sondagem e perdas dentárias. Estudos com associação entre TPS e peri-implantite, apontam maior chance de desenvolver perda óssea ao redor do implante quando o paciente não está inserido num programa de TPS (FERREIRA et al., 2006). Essa abordagem assemelha-se ao manejo do indivíduo que apresenta periodontite sendo essencial que ocorra o acompanhamento através do atendimento de manutenção periodontal ou terapia de suporte (VALENTE & BARROS, 2019).

1.3 Relação entre periodontite e peri-implantite

Tanto a Peri-implantite quanto a Periodontite apresentam sinais clínicos inflamatórios semelhantes, além de estar presente intenso infiltrado inflamatório. O fato de apresentarem fator etiológico comum, como a placa bacteriana, similaridade microbiana, segundo as técnicas e limitações da época, levou ao confundimento da patogênese da peri-implantite (MEFFERT et al., 1996).

As diferenças entre a Periodontite e peri-implantite podem ser explicadas por questões

relacionadas à anatomia periodontal e peri-implantar, diferenças histológicas e microbiológicas. O ligamento periodontal (LP) é um tecido conjuntivo frouxo, rico em células e vascularização, interposto entre o cemento radicular e osso alveolar. Entre os principais constituintes da matriz extracelular do LP temos as fibras colágenas, dispostas por toda região radicular do elemento dentário (TEN CATE, 1997).

A mucosa peri-implantar, devido ausência do LP, conseqüentemente menor nutrição e menos fibroblastos, apresenta uma maior resposta inflamatória à placa bacteriana. Em redor dos dentes, existe um processo auto limitante do qual se forma uma cápsula de tecido conjuntivo, aumentando a proteção do osso alveolar frente à inflamação, no entanto, este não ocorre na peri-implantite, tornando-a mais destrutiva (LANG & BERGLUNDH, 2011).

Patógenos periodontais conhecidos por estarem aumentados num meio disbiótico, em bolsas periodontais, como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*, também foram encontrados em sítios de indivíduos com peri-implantite. Contudo, especialmente as espécies em maior concentração, mantêm-se distinta entre os dois ecossistemas, confirmando não apenas diferenças histológicas entre as condições, como também microbiológicas (DABDOUB et al., 2013).

Segundo estudo de KUMAR et al (2012), comunidades microbianas subgingivais em pacientes saudáveis e associadas à periodontite, demonstraram diversidade significativamente maior do que as comunidades peri-implantares ($p < 0,01$, ANOVA), no entanto, o perfil microbiano de implantes saudáveis foi significativamente mais diversificado do que aquele de peri-implantite ($p < 0,05$, teste t de 2 amostras). As espécies predominantes no sulco peri-implantar pertenciam aos gêneros *Butyrivibrio*, *Campylobacter*, *Eubacterium*, *Prevotella*, *Selenomonas*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Leptotrichia*, *Propionibacterium*, *Peptococcus*, *Lactococcus* e *Treponema*. A doença peri-implantar foi associada a níveis mais baixos de *Prevotella* e *Leptotrichia* e níveis mais elevados de *Actinomyces*, *Peptococcus*, *Campylobacter*, *Streptococcus não-mutans*, *Butyrivibrio* e *Streptococcus mutans* do que implantes saudáveis (KUMAR et al., 2012).

1.4 Doenças cardiovasculares e formação de aterosclerose

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no ocidente, após as análises de coorte feito pelo que ficou conhecido como *Framingham Heart Study*, que teve como objetivo identificar fatores ou características comuns que contribuiriam para o aparecimento das doenças cardiovasculares. O estudo iniciou em 1948, sob a direção do *National Heart Lung and Blood Institute*, na cidade de *Framingham* e diversas doenças

surgiram depois da análise como pressão arterial elevada, diabetes, colesterol elevado, obesidade e sedentarismo.

A doença cardiovascular refere-se a um grupo de doenças que envolvem o coração, os vasos sanguíneos ou as sequelas de suprimento sanguíneo deficiente devido a um suprimento vascular. Entre as principais DCVs encontramos a Doença Cardíaca Isquêmica, Acidente Vascular Cerebral, Hipertensão Arterial Sistêmica, Cardiopatia Reumática Crônica, Cardiomiopatia e Fibrilação Arterial, somadas causam mais de 95% das mortes causadas por doenças cardiovasculares (SANZ et al., 2019).

Doenças cardíaca isquêmica refere-se ao conjunto de condições que afetam o suprimento sanguíneo podendo ser dividida em crônica usualmente na forma de angina de peito estável e aguda como angina instável e infarto agudo do miocárdio (FONSECA et al., 2016). O Acidente Vascular Cerebral pode originar-se de uma obstrução de vasos, conhecido como acidente vascular isquêmico, ou através da ruptura de um vaso, denominado acidente vascular hemorrágico, sendo 90,5% das causas de AVC são atribuíveis a fatores de risco modificáveis. (KLEINDORFER, 2021).

Cardiopatia Reumática Crônica (CRC) é considerada uma doença valvar crônica resultante de episódios graves ou repetitivos de febre reumática aguda sendo uma resposta autoimune à infecção por *Streptococcus* do grupo A (WOLDU et al., 2016).

As Doenças Cardiovasculares não apresentaram uma queda no número de óbitos expressiva em diversos países pelo mundo, porém seus números não param de crescer devido ao aumento da expectativa de vida da população. Segundo *American Heart Association*, os sete comportamentos essenciais para saúde cardiovascular incluem a cessação do tabagismo e outras formas de consumo do tabaco, atividade física regular, dieta adequada, manter o peso ideal, além de outros fatores que devem estar em níveis dentro do padrão considerado saudável como o colesterol, pressão arterial e controle da glicose (TSAO et al., 2022).

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) representam um grande problema de saúde mundial. As DCNT, incluindo as doenças cardiovasculares, foram responsáveis por 60% das mortes em todo o mundo. Além das mortes e danos causados pelas DCNT e DCV, outra grande preocupação são os gastos em todo o mundo. A estimativa de gastos com as DCV em 2010 foi de US\$ 863 bilhões (BLOOM, 2011).

A doença cardiovascular aterosclerótica apresentou um declínio no número de óbitos em todo mundo dos anos de 1990 – 2010. Países de alta renda conseguiram diminuir os óbitos em cerca de 42% durante esses 20 anos, outras regiões como América Latina, Caribe, Norte da África e Oriente Médio reduziram suas taxas em 24%. As regiões da África Subsaariana,

Sudeste Asiático, Ásia Oriental, Oceania, Europa Central, Europa Oriental e Ásia Central, não apresentaram bons resultados no número de óbitos como as regiões citadas anteriormente, apresentando uma média de 13% dos números, sendo que algumas regiões não apresentaram diminuição durante os 20 anos (BARQUERA et al., 2015).

Triglicerídeos elevados fazem parte de uma população de partículas 'remanescentes' lentamente depuradas, potencializando o risco de DCV. Esses achados fornecem uma compreensão metabólica das possíveis consequências para o aumento do risco de doença coronariana quando a diminuição da lipólise leva ao acúmulo de remanescentes, especialmente em indivíduos com hipertrigliceridemia (BJØRNSON et al., 2019).

Os parâmetros lipídicos convencionais incluem triglicerídeos (TGs), colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). Isso é evidente que, para o manejo eficaz da dislipidemia, vários dos parâmetros individuais precisam ser controlados simultaneamente (UPADYA et al., 2019).

A aterosclerose continua sendo uma das principais causas de óbito, podendo causar como consequência da sua formação e instabilidade, o infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico devido a sua obstrução. Apesar de grande incidência na população atual, a aterosclerose da artéria coronária foi descoberta em estudos com múmias egípcias, porém apenas em 1910 a aterosclerose foi ligada ao infarto do miocárdio (LIBBY, 2021).

Definido como um processo inflamatório crônico caracterizado por um acúmulo acentuado de lipídio na parede do vaso, seu processo inicia-se a partir da disfunção endotelial, seguido por um acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade oxidada (ox-LDL) dentro da parede arterial, causando uma cadeia de reações bioquímicas e fisiopatológicas resultando na formação da aterosclerose (ROSS, 1999). As ox-LDL se agregam e aderem a matriz recrutando monócitos que se diferenciam, os macrófagos regulam positivamente seus receptores que podem então absorver o ox-LDL, esse processo é necessário para o desenvolvimento da aterosclerose. O acúmulo de colesterol transforma esses macrófagos em células espumosas características da lesão aterosclerótica. Os linfócitos T são ativados após a interação com células apresentadoras de antígenos, como macrófagos ou células dendríticas e sofrem diferenciação em Células T helper 1 (Th1) ou Célula T helper 2 (Th2). Após ativação os linfócitos produzem mediadores pró-aterogênicos e contribuem para o crescimento da lesão e agravamento da doença (BUI et al., 2009; HANSSON et al., 2011).

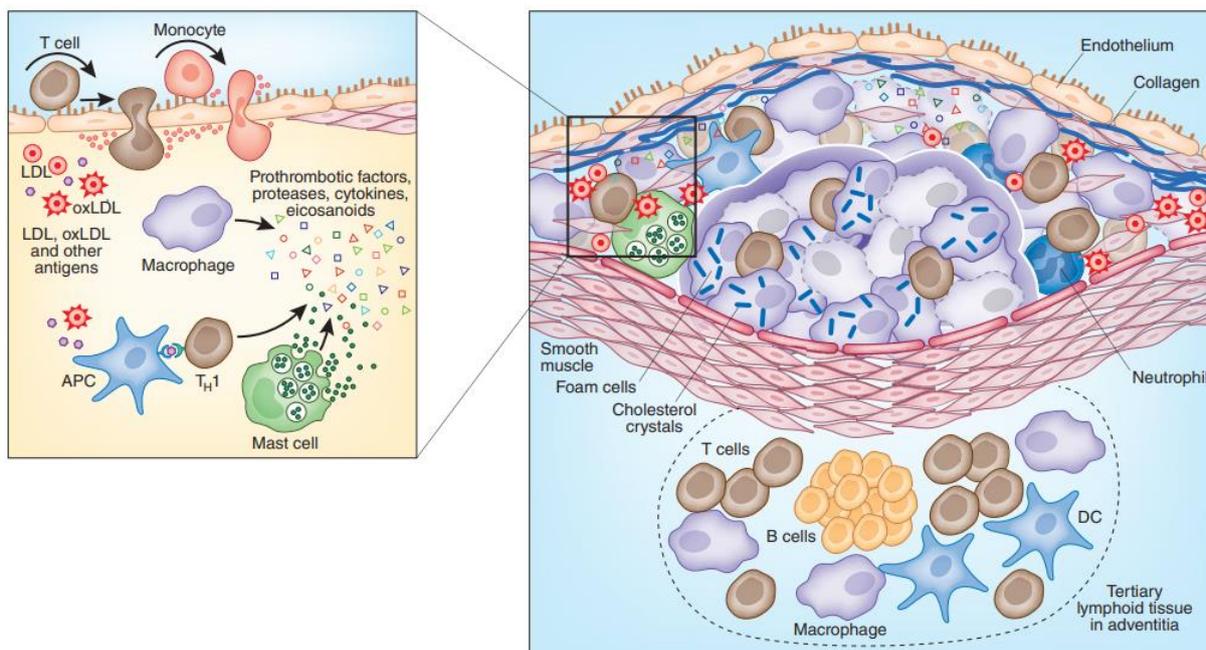


FIGURA 3: O sistema imunológico na aterosclerose.

Fonte: Adaptado de HANSSON & HERMANSSON, 2011.

1.5 Lipídios e lipoproteínas

Colesterol é um composto gorduroso fundamental para nosso organismo, utilizado na produção das membranas celulares. Assim como o colesterol, os triglicerídeos também são insolúveis em água, necessitando de proteínas para seu transporte. O complexo de macromoléculas de lipídios e proteínas específicas, conhecido como lipoproteínas, formadas em sua maior parte por ésteres de colesterol, recobertas por apoproteínas, facilitando a formação e função das lipoproteínas (FEINGOLD et al., 2021). Apolipoproteína, ou apoproteína (apo), é uma proteína que se liga aos lipídios formando a lipoproteína. As apoproteínas exercem diversas funções no metabolismo das lipoproteínas como: montagem da partícula (apo B100 e B48), meio ligante a receptores de membrana que as captam para o interior da célula (apo B100 e E) ou co-fatores enzimáticos (apos CII, CIII e AI) (SANTOS et al., 2001).

As lipoproteínas plasmáticas podem ser divididas e classificadas, com base em seu tamanho, em quilomícrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL) (SANTOS et al., 2001).

Os quilomícrons são sintetizados nas células da mucosa intestinal e estão envolvidos

no processo de transporte de triglicerídeos e colesterol, através da via exógena, apresentando um pico durante as refeições, tendo como desfecho os tecidos periféricos e fígado (BJØRNSON et al., 2019). Essas partículas contêm apolipoproteínas A-I, A-II, A-IV, A-V, B-48, C-II, C-III e E. Apo B-48 é a proteína estrutural central e cada partícula de quilomícron contém uma Apo B-48 (FEINGOLD et al., 2021). Após a remoção dos triglicerídeos dos quilomícrons pelos tecidos periféricos, desliga-se da molécula da enzima, voltando à corrente sanguínea. Esses catabólitos dos quilomícrons são designados remanescentes de quilomícrons, sendo então captados por hepatócitos (FEINGOLD et al., 2021).

As VLDL compartilham da mesma via de catabolização dos quilomícrons. Eles contêm apolipoproteína B-100, C-I, C-II, C-III e E. Apo B-100 é a proteína estrutural central e cada partícula de VLDL contém uma molécula de Apo B-100. Assim como nos quilomícrons, o tamanho das partículas de VLDL podem variar. Após contato com a enzima lipase proteica as VLDL dão origem as IDL. A IDL funciona como um intermediário entre a VLDL e LDL, que sofre ação de lipase hepática dando origem a LDL (FEINGOLD et al., 2021).

A partícula da LDL é derivada da VLDL e IDL, sendo ainda mais carregada de colesterol e principal responsável pelo transporte. Possui seu núcleo central composto em grande parte por ésteres de colesterol e na camada externa uma única molécula de proteína (apo B-100) e monocamada de fosfolípídeos contendo colesteróis não-esterificados livres. A principal característica que faz a LDL ter comportamento aterogênico é devido a subdivisão em uma subespécie maior e menos densa, e uma subespécie menor e mais densa (HEVONOJA et al., 2000). Essas pequenas partículas densas de LDL são consideradas mais pró-aterogênicas do que as grandes partículas de LDL, a explicação se dá devido as partículas de LDL pequenas e densas terem uma menor afinidade para o receptor de LDL, resultando em um tempo maior de retenção na circulação (FEINGOLD et al., 2021).

Considerado como um fator antiaterogênico, a partícula de HDL está relacionada com o transporte reverso do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado (PRADHAN et al., 2022). As partículas de HDL são enriquecidas em colesterol e fosfolípídios. As apolipoproteínas A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III e E estão associadas a essas partículas.

Indivíduos portadores de doenças crônicas não transmissíveis, e outros fatores associados à doença cardiovascular, devem estar em acompanhamento frequente e inseridos em programas para mudança de estilo de vida voltado para hábitos saudáveis. Segundo uma revisão sistemática com meta-análise, altos níveis séricos de colesterol total e LDL aumentaram a mortalidade causada por DCV, assim como níveis baixos de HDL estava associado a aumento

na mortalidade por DCV (JUNG et al., 2022).

1.6 Estresse oxidativo

Espécies reativas de oxigênio (ROS) como radicais superóxido (O_2^-), hidroxila (OH^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), são produzidas devido a processos metabólicos fisiológicos, porém um aumento excessivo na produção de ROS tem sido implicado em processos patológicos como aterosclerose, doenças neurodegenerativas, desordens metabólicas, câncer, inclusive em processo como a Periodontite e Peri-implantite (VALKO et al., 2004). Além disso, as ROS podem induzir a peroxidação lipídica (LPO), com efeitos subsequentes nas células. Os efeitos benéficos das ROS, como radical superóxido e óxido nítrico, ocorrem em baixas e moderadas concentrações e envolvem papéis como, defesa contra agentes infecciosos, funcionamento de diversos mecanismos celulares, etc (VALKO et al., 2007). O excesso de ROS pode causar um processo conhecido como estresse oxidativo, resultando em danos biológicos críticos. O estresse oxidativo mais alto também promove recrutamento de neutrófilos e maior expressão de metaloproteinase tecidual, levando à degradação do colágeno tecidual (MOLDOGAZIEVA et al., 2019).

A formação de antioxidantes (AOs) acontece para inibir o processo das ROS, entre eles o superóxido dismutase (SOD), presente no interior da mitocôndria como SOD 2 e no espaço intermembranoso a SOD 1, e glutathiona peroxidase (GPx) (AKALIN et al., 2005) (JAZI et al., 2014). Quando não é possível buscar o equilíbrio, como em casos de processos patológicos, reações tendem a acontecer. Essa proteção do hospedeiro em busca da homeostase, libera antioxidantes localmente em áreas com presença de PMNLS (JAZI et al., 2014).

Estudos clínicos avaliando presença de SOD no fluido gengival de pacientes com periodontite e grupo controle saudável apontaram maior presença de SOD nos indivíduos com periodontite, indicando o aumento da atividade dos SOD após estresse oxidativo, com isso causando destruição do tecido conjuntivo (AKALIN et al., 2005).

O papel das ROS e SOD parece estar mais estabelecido na doença periodontal, diferente dos estudos no fluido crevicular peri-implantar (PICF), os estudos avaliando SOD através de fluido crevicular apresentam limitações por serem encontrados principalmente em células e tecidos, com pequena atividade em fluidos extracelulares. Outra possibilidade seria o aumento das ROS e danos oxidativos suprimirem a produção de SOD em PICF (GUARNIERI et al., 1991; JAZI et al., 2014).

1.7 Processo de oxidação da partícula de ldl

Pesquisas apontam que a LDL oxidada (Ox-LDL) está relacionada com o desenvolvimento de aterosclerose e suas complicações, sendo caracterizada pela presença de vários lipídios oxidados e resíduos de aminoácidos. A partícula de LDL é modificada através do estresse oxidativo. Acredita-se que relação da Ox-LDL com as DCV, acontece devido oxidação não ocorrer na corrente sanguínea, por conta da presença de antioxidantes, e sim na parede arterial (SAKIYAMA et al., 2010).

A Ox-LDL também exibe uma série de atividades biológicas, como aumento da interação entre leucócitos e células endoteliais, inibição da migração de células endoteliais e indução da secreção de endotelina de células endoteliais e macrófagos, além de inibir a motilidade dos macrófagos teciduais (STEINBERG, 1997; QUINN & STEINBERG, 1985).

O processo de oxidação da partícula de LDL acontece na íntima do vaso e parece acontecer em dois momentos. Na fase inflamatória os lipídios de LDL sofrem oxidação, sem grandes modificações na APO B, resultando na formação da LDL minimamente oxidada. Nesse primeiro momento a Ox-LDL minimamente oxidada contribui para o processo inflamatório da parede vascular, podendo recrutar monócitos circulantes através do aumento de glicoproteínas de adesão da superfície celular. Na camada íntima do vaso as partículas minimamente oxidadas podem sofrer maior oxidação por EROs e enzimas produzidas por macrófagos, como a mieloperoxidase e a lipoxigenase, transformando em LDL altamente oxidada (BERLINER et al. 1995).

De um modo geral, as alterações celulares e biomoleculares que ocorrem nos tecidos ao redor de implantes têm o potencial de sinalizar diferentes etapas na patogênese da Peri-implantite, porém, muitos estudos ainda são necessários.

2. JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos houve um aumento na progressão e prevalência da Peri-implantite em todo o mundo devido, principalmente, ao aumento da utilização dessa modalidade de tratamento. A Peri-implantite é uma condição patológica associada ao biofilme que ocorre nos tecidos ao redor dos implantes dentários, caracterizada por inflamação na mucosa peri-implantar e subsequente perda progressiva do osso de suporte. Vários fatores estão associados ao aumento da progressão da Peri-implantite além do crescente número de implantes dentários realizados em todo o mundo, dentre eles, a falta de conscientização e informação adequada sobre a importância de manter um controle de placa adequado e consultas de manutenção, além de fatores sistêmicos e histórico de Periodontite. A partícula de LDL quando sofre oxidação apresenta propriedades pró-inflamatórias e pró-aterogênicas, o que significa que pode contribuir para a inflamação e o desenvolvimento de placas de aterosclerose. Com isso, o presente estudo busca compreender o papel do receptor de LDL oxidada do tipo lectina (LOX-1) na patogênese da peri-implantite, através de uma revisão sistemática, com o intuito de contribuir para as evidências atuais sobre o tema. Ao compreender o papel do LOX-1 na patogênese da peri-implantite, podemos identificar potenciais alvos terapêuticos para o tratamento e prevenção da doença, e assim, indiretamente contribuir também para novos protocolos de controle e tratamento dessas lesões ao redor de implantes.

3- PROPOSIÇÃO

3.1. OBJETIVO GERAL

Este estudo teve como objetivo geral conduzir uma revisão sistemática sobre as evidências referentes ao papel da LOX-1 na patogênese da Peri-implantite.

3.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

- ✓ Realizar um levantamento dos estudos que avaliaram o papel da LOX-1 na Peri-implantite;
- ✓ Estabelecer a qualidade atual das evidências e auxiliar no desenho de estudos futuros sobre o assunto;
- ✓ Identificar limitações metodológicas e a necessidade de estudos mais bem desenhados.

4- MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Desenho de Estudo

Este é um estudo de revisão sistemática sobre o papel da LOX-1 na patogênese da Peri-implantite.

4.2 Protocolo e Registro

Este estudo foi conduzido de acordo com as recomendações do The Enhancing the Quality and Transparency Of Health Research (EQUATOR network; <http://www.equator-network.org/>). O protocolo para esta revisão sistemática foi estruturado incluindo os itens de relatório preferidos para análises sistemáticas (PRISMA [Page et al., 2021]). O protocolo de revisão foi registrado no banco de dados OSF (OPEN SCIENCE FRAMEWORK) sob o número Identifier: DOI 10.17605/OSF.IO/SKDUV (<https://osf.io>). Não houve e desvio do protocolo inicial.

Nenhuma aprovação ética foi necessária para este estudo, uma vez que se trata de uma revisão sistemática.

4.3. Questão focada

Esta revisão sistemática teve como objetivo responder à questão central: *Quais as evidências de associação entre o receptor 1 de LDL oxidada do tipo lectina (LOX-1) e peri-implantite têm sido relatadas na literatura?* A questão abordada foi baseada no princípio PECOD—a População (**P**): Humanos sem restrições de idade e gênero; a Exposição (**E**): Pacientes com Peri-implantite; o Comparador de interesse (**C**): Pacientes com saúde peri-implantar; o Resultado de interesse (**O**): Mecanismos etiopatogênicos da peri-implantite mediados por LDL oxidado do tipo lectina (LOX-1); (**D**): Estudos observacionais, como estudos analíticos transversais (estudos comparativos), caso-controle e estudos de coorte. Não foi identificado nenhum estudo com intervenção controlado durante a busca preliminar nas bases de dados.

4.4- Critério de seleção do estudo

Foi incluído nesta revisão sistemática apenas estudos observacionais que avaliaram o impacto da LOX-1 na patogênese da peri-implantite como desfecho primário. Foram excluídos estudos que: A) Apresentarem informações imprecisas, B) Informações indisponíveis relacionadas ao diagnóstico da Peri-implantite. Nenhuma restrição foi colocada em relação ao

idioma ou data de publicação ao pesquisar nos bancos de dados eletrônicos.

4.5- Fontes de informação

Uma extensa pesquisa bibliográfica foi realizada em diferentes bancos de dados eletrônicos MEDLINE usando o mecanismo de busca PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/pubmed>), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (<https://www.cochranelibrary.com>), Embase (<https://www.embase.com>) por meio da Elsevier (<https://www.elsevier.com>) e Scopus (<http://www.scopus.com>) por meio da Elsevier (<https://www.elsevier.com>). A literatura cinzenta (outras fontes) foi consultada através das bases de dados Google Scholar (<https://scholar.google.com.br>) e System for Information on Grey Literature in Europe (SIGLE) através das bases de dados OpenGrey (www.opengrey.eu). As bases de registro de protocolos ClinicalTrials.gov e ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos) também foram avaliadas. A busca manual foi realizada em periódicos especializados e em listas de referências dos artigos selecionados. Os especialistas foram identificados usando expertscape.com (<https://expertscape.com>) e contatados para outras fontes de dados.

4.6- Estratégia de busca

Foram usados cabeçalhos de assunto exclusivos para cada banco de dados de termos MeSH, termos de entrada e palavras-chaves livres usadas para pesquisar no PubMed, Cochrane CENTRAL, literatura cinza (outras fontes) e bancos de dados de registro de protocolo. As estratégias de busca para os bancos de dados Embase adicionaram termos Emtree. Todos os termos foram combinados pelos operadores booleanos “OR” e “AND” conectando os conceitos-chaves em uma estratégia de “blocos de construção”: i) PubMed e Cochrane Library ("peri implantitis"[MeSH Terms] OR "Periimplantitis"[Title/Abstract]) AND ("lectin type oxidized ldl receptor 1"[Title/Abstract] OR "oxidized ldl"[Title/Abstract] OR "LOX-1"[Title/Abstract]); e Embase #1 'peri implantitis'/exp OR 'peri implantitis' OR 'periimplantitis':ti,ab,kw | #2 'lectin type oxidized ldl receptor 1':ti,ab,kw OR 'oxidized ldl':ti,ab,kw OR 'lox-1':ti,ab,kw | #1 AND #2. As buscas eletrônicas foram realizadas em abril de 2023 e foram criados alertas nas bases de dados para identificar estudos publicados após o momento da busca, até o processo de submissão do manuscrito.

4.7- Processo de seleção

Os artigos recuperados foram exportados para o gerenciador de referências rayyan™ (<https://www.rayyan.ai>) para remoção manual de duplicatas e processo de seleção cega de estudos. O processo de seleção foi realizado em duas fases: Fase 1, dois pesquisadores (LLP e DSB) examinaram independentemente os títulos e resumos de todas as referências recuperadas, aplicando os critérios de inclusão; e Fase 2, os mesmos dois revisores aplicaram de forma independente os critérios de exclusão na triagem do texto completo. Os textos completos foram avaliados e julgados em todo o documento. A confiabilidade entre avaliadores no processo de seleção do estudo foi determinada pelo teste Cohen κ , assumindo um valor limite aceitável de 0,80. A discordância em qualquer estágio foi resolvida por discussão e decisão mútua com um terceiro revisor (MCMB). A decisão final sempre foi baseada na leitura do texto completo – para mais detalhes sobre os motivos da exclusão, ver FIGURA 4.

4.8- Processo de Coleta de dados

Foram realizadas discussões em grupo seriadas antes da coleta de dados, para ajustar a percepção quanto à definição operacional de todas as variáveis, e também padronizar a extração de dados. Os problemas encontrados durante a extração de dados foram resolvidos com uma discussão em grupo adicional.

Os textos completos foram avaliados e julgados em todo o documento. Os dados foram extraídos por dois revisores independentes [LLP e DSB (blind process)] usando uma folha padronizada, conforme recomendado pelo manual da Cochrane Collaboration para revisão sistemática (COCHRANE, 2020) quando houve informações pouco claras ou perdidas, falta de dados ou quando o texto completo não foi disponível. A precisão dos dados extraídos foi confirmada por outro autor (MCMB). O programa tradutor do Google foi utilizado no caso de estudos em língua estrangeira não fornecidos pelos pesquisadores (<https://translate.google.com.br/?hl=pt-BR>).

Os dados qualitativos descritos nos artigos selecionados, seguindo a estratégia PECO, incluíram as seguintes informações: Autor/ano, país, desenho do estudo, população (tamanho da amostra/sexo, idade média), peri-implante avaliação (critérios de diagnóstico, diagnóstico peri-implantar) e principais resultados (LOX-1, biomarcadores inflamatórios e sinalização celular no fluido crevicular peri-implantar (PICF), tecido mole peri-implantar ou sangue periférico usando avaliação *in vivo* [método e medida/categoria]) (TABELA 1). Bem como, Autor/ano, grupo de exposição (tamanho da amostra e medida/categoria), grupo de comparação

(tamanho da amostra e medida/categoria) e inferência estatística, apresentados na TABELA 3.

4.9 Risco de viés e avaliação de qualidade

Dois revisores (LLP e DSB) avaliaram independentemente a qualidade dos estudos incluídos usando “JBI Critical Appraisal Tools for Analytical Cross-Sectional Studies” (BRIGGS, 2017). Esta avaliação padrão é um conjunto de listas de verificação referentes aos critérios de inclusão, sujeitos e ambiente do estudo, medição da exposição, medição da condição, fatores de confusão e estratégias para lidar com eles, medição dos resultados e análise estatística. A avaliação geral foi classificada como “Incluir”, “Excluir” e “Buscar mais informações”. Em caso de discordância, o acordo foi alcançado em reunião de consenso com um terceiro revisor (MCMB).

4.10 Métodos de Síntese e Medidas de Efeito

O processo de seleção do estudo, as características do estudo, o risco de viés nos estudos, o papel da LDL oxidada na Peri-implantite e a certeza da evidência foram descritos na forma de texto, figuras e tabelas. As diferenças metodológicas entre os estudos restringiram os métodos de síntese. A síntese dos resultados qualitativos seguiu a diretriz de relatórios SWiM. Além disso, a robustez dos resultados sintetizados e o potencial impacto de fatores de confusão foram considerados nos resultados.

4.11 Avaliação de Certeza

A Classificação de Recomendações de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação (GRADE) foi usada para avaliar a qualidade das respostas nesta revisão sistemática, com base em cinco fatores: risco grave de viés, inconsistência grave entre os estudos, indireção grave, imprecisão grave e provável viés de publicação (SCHÜNEMANN et al., 2013; GRADEPRO GDT, 2020). Assim, o índice de qualidade da evidência foi definido em quatro categorias: alto, moderado, baixo e muito baixo aplicado aos resultados primários (GUYATT et al., 2008; GUYATT et al., 2011; SANTESSO et al., 2020). Para cada um dos domínios GRADE de risco, os autores têm a opção de diminuir seu nível de certeza em um ou dois níveis. Estudos observacionais começando com baixo podem ser atualizados com base em três critérios: grande efeito, efeito dose-resposta e “O efeito de todos os fatores de confusão plausíveis seria reduzir o efeito (onde um efeito é observado) ou sugerir um efeito espúrio (quando nenhum efeito é observado)”.

5- RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

Foram identificados 14 registros eletrônicos. Depois de remover 7 duplicatas, foram examinamos os 7 artigos restantes por meio de títulos e resumos (Fase 1), seguida da leitura do texto completo (Fase 2). Um estudo foi excluído por desenho de estudo. A leitura do texto completo confirmou a inclusão de seis estudos, envolvendo 152 indivíduos: CHE et al., 2017; CHE et al., 2018; ZHANG et al., 2019a; ZHANG et al., 2019b; ZHANG et al., 2020; ZHANG et al., 2022 (FIGURA 4 e TABELAS 1 e 3).

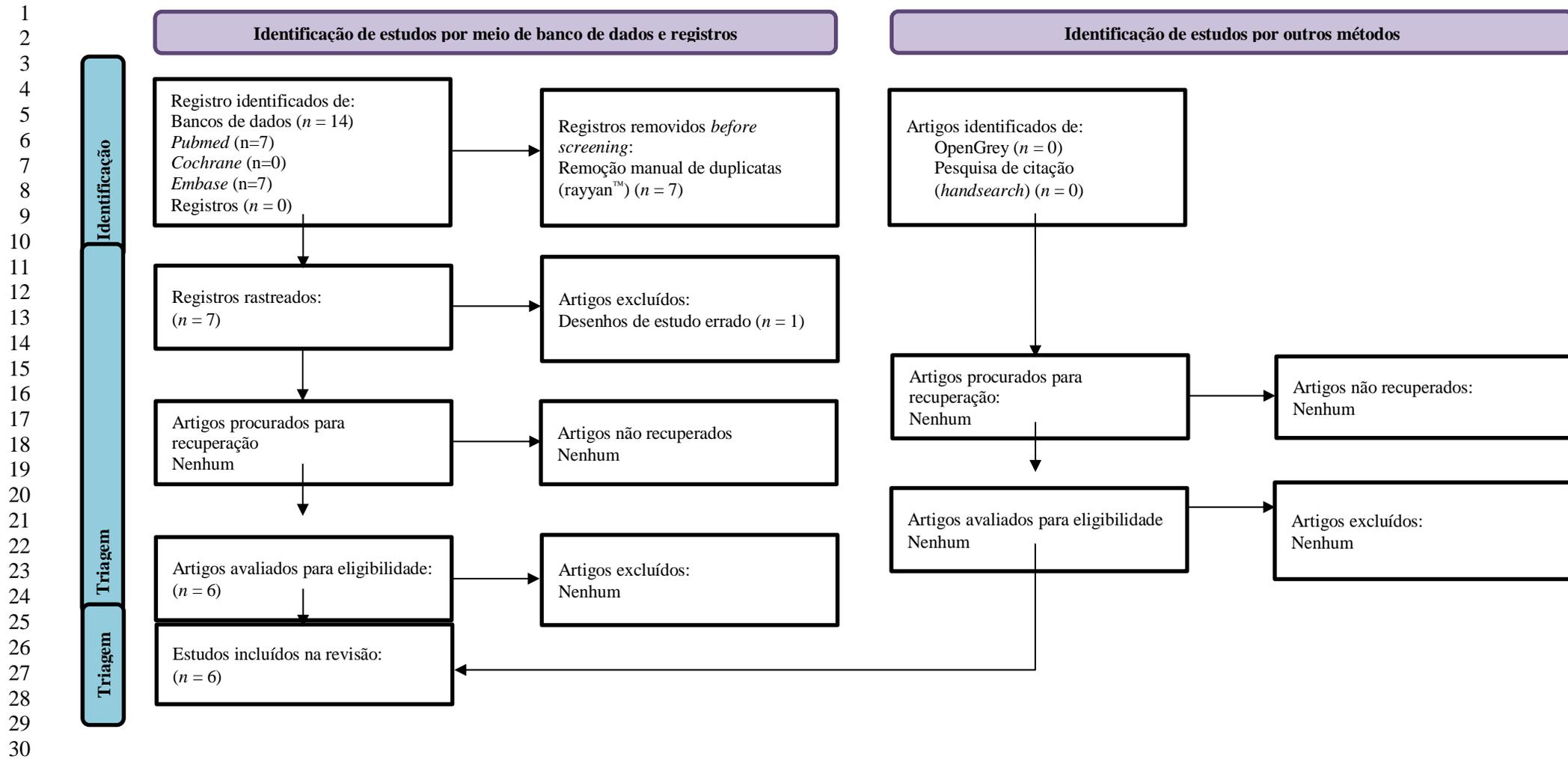
5.2 Síntese de resultados

De acordo com dados de estudos primários, todos os estudos selecionados foram estudos observacionais. O papel da LOX-1 na Peri-implantite foi relatada em todos os seis estudos. Os resultados dos estudos apontaram LOX-1 como importante receptor na regulação e sinalização de citocinas inflamatórias como IL-1 β , além disso, a produção de MMP-2 e MMP-9 induzida por *P.gingivalis* em macrófagos também foi dependente de LOX-1.

5.3 Características dos estudos

Os 6 estudos incluídos nesta revisão foram do mesmo país: China (CHE et al., 2017; CHE et al., 2018; ZHANG et al., 2019a; ZHANG et al., 2019b; ZHANG et al., 2020; ZHANG et al., 2022). O ano de publicação variou de 2017 a 2022. O número médio de sujeitos por estudo foi de 25,3 com um mínimo de 16 indivíduos (ZHANG et al., 2019a) e um máximo de 56 indivíduos (CHE et al., 2018), e a média de idade não pôde ser observada em todos os estudos por falta de informação na maioria dos artigos (TABELAS 1 e 3).

Os critérios diagnósticos peri-implantares foram os mesmos em todos os estudos, visto que os estudos foram desenvolvidos por uma mesma equipe. As coletas do fluido crevicular peri-implantar seguiu a mesma padronização, assim como a cultura e estimulação de linhagens celulares.



31 From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
32 doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

33 **FIGURA 4** Triagem e inscrição dos estudos incluídos na Revisão Sistemática.

Tabela 1 Características dos estudos incluídos

| Autor, ano País | Desenho do estudo | População | | Avaliação Peri-implantar | | | Desfecho principal | |
|------------------------------|----------------------|--|------------------------------------|---|---|---|---|---|
| | | Tamanho da amostra | Idade média ou mediana ou variação | Fatores de confusão | Critérios de diagnóstico | Diagnóstico perimplantar/ periodontal | Parâmetro | Método |
| 1. Che et al., 2017 China | Estudo Transversal | N Total =20 N=10 (pacientes com implantes saudáveis) e N=10 (pacientes com Peri-implantite) | N/I | Idade, sexo, parâmetro clínico peri-implantar definida apenas como sondagem \geq 4 mm, diagnóstico periodontal no grupo controle. | A população do estudo consistiu em cada paciente tendo pelo menos dois implantes dentários. Dois implantes dentários de cada paciente foram avaliados neste estudo e todos os implantes estavam na boca por pelo menos dois anos. A Peri-implantite foi definida por Schwarz et al., 2005 | Peri-implantite: ausência de mobilidade do implante, profundidade de sondagem (PPD) \geq 4 mm e sinais de peri-implantite aguda incluindo perda óssea por radiografias, sangramento ou supuração. Periodontal: Sem periodontite no grupo controle saudável ou pacientes com doença periodontal descontrolada. | Receptor 1 de LDL oxidado tipo lectina (LOX-1), interleucina 1 beta (IL-1 β), metaloproteinase de matriz 2 (MMP2) e metaloproteinase de matriz 9 (MMP9) estão envolvidos na patogênese da peri-implantite. | Avaliou macrófagos THP-1 humanos estimulados com <i>Pg</i> em pacientes com peri-implantite. O fluido crevicular peri-implantar (PICF) foram coletados com Periopapers (Oraflow) por 30 seg. no sulco gengival. A proteína LOX-1 no PICF foi detectada por Western-blot, e a expressão de LOX-1 por esfregaço na gengiva de pacientes com peri-implantite foi detectada por coloração de imunofluorescência. As proteínas IL 1 β , MMP2 e MMP9 em PICF foram detectadas por ensaio imunoenzimático (ELISA). Macrófagos THP-1 foram pré-tratados com anticorpo neutralizante (LOX-1) e inibidores (LOX-1 e c-Jun N-terminal quinase, JNK) para avaliar o papel de LOX-1 e JNK na produção de IL-1 β , bem como o papel de LOX-1 em MMP2 e produção de MMP9 em resposta a <i>Pg</i> por reação em Qrt-PCR e Western-blot. |
| 2. Che et al., 2018 China | Estudo Transversal | N Total =56 N=28 (pacientes com implantes saudáveis) e N=28 (pacientes com Peri-implantite) | N/I | Idade, sexo, parâmetro clínico peri-implantar definida apenas como sondagem \geq 4 mm, diagnóstico periodontal no grupo controle. | A população do estudo consistiu em cada paciente tendo pelo menos dois implantes dentários. Dois implantes dentários de cada paciente foram avaliados neste estudo e todos os implantes estavam na boca por pelo menos dois anos. A Peri-implantite foi definida por Schwarz et al., 2005 | Peri-implantite: ausência de mobilidade do implante, profundidade de sondagem (PPD) \geq 4 mm e sinais de peri-implantite aguda incluindo perda óssea por radiografias, sangramento ou supuração. Periodontal: Sem periodontite no grupo controle saudável ou pacientes com doença periodontal descontrolada. | Expressão de OPN em resposta à inflamação da peri-implantite.e papel da LOX-1 para a produção de OPN em resposta a infecção por <i>Pg</i> | Investigar o papel do OPN para a produção de IL-1b em resposta a <i>Pg</i> , macrófagos THP-1 foram pré-tratados com anticorpo neutralizante de OPN (R&D) (10 ug/ml) por 2 h. antes de serem tratados com LPS de <i>Pg</i> (1 mg/ml) por 0 e 16 h. para RT-PCR e Western-blot. Amostras do PICF coletadas com <i>Periopapers (Oraflow)</i> por 30 segundos no sulco gengival e implantes, usado tampão fosfato-salino 50mM que continha 0,1 mM de fluoreto de fenilmetilsulfonil foi usado para eluir o conteúdo. Células THP-1 cultivadas para diferenciar em macrófagos, a seguir foi cultivada em meio RPMI-1640 isento de soro e estimulado com LPS ultrapuro de <i>Pg</i> (1 mg/ ml) por 0, 1/4, 1/2, 1, 4, 8 e 16 h. para RT-PCR, Western-blot e coloração de imunofluorescência. |

Tabela 1 Características dos estudos incluídos (continuação)

| Autor, ano País | Desenho do estudo | Tamanho da amostra | População | | Avaliação Peri-implantar | | Desfecho principal | |
|--------------------------------|-----------------------|---|---|---|---|--|---|---|
| | | | Idade média ou mediana ou variação | Fatores de confusão | Critérios de diagnóstico | Diagnóstico perimplantar/ periodontal | Parâmetro | Método |
| 3. Zhang et al. 2019a China | Estudo Transversal | N Total=20 N=10 (pacientes com implantes saudáveis) e N=10 (pacientes com Peri-implantite) | N/I | Idade, sexo, parâmetro clínico peri-implantar definida apenas como sondagem ≥ 4 mm, diagnóstico periodontal no grupo controle. | A população do estudo consistiu em cada paciente tendo pelo menos dois implantes dentários. Dois implantes dentários de cada paciente foram avaliados neste estudo e todos os implantes estavam na boca por pelo menos dois anos. A Peri-implantite foi definida por Schwarz et al., 2005 | Peri-implantite: ausência de mobilidade do implante, profundidade de sondagem (PPD) ≥ 4 mm e sinais de peri-implantite aguda incluindo perda óssea por radiografias, sangramento ou supuração. Periodontal: Sem periodontite no grupo controle saudável ou pacientes com doença periodontal descontrolada. | Ligação entre LOX-1 na expressão de RANKL em macrófagos infectados por <i>P. gingivalis</i> | O avaliar a papéis de TLR2, LOX-1 e Erk1/2 na produção de RANKL por qRT-PCR e Western blot. O fluido crevicular peri-implantar (PICF) foi coletado com Periopapers (Oraflow) de pacientes saudáveis e com peri-implantite. RANKL nas amostras foi testada por ELISA, Western blot e imunofluorescência. A produção de RANKL em macrófagos THP-1 foram estimulados com <i>P. gingivalis</i> e detectada por qRT-PCR e Western blot. Em seguida, os macrófagos foram pré-tratados com anticorpos neutralizantes do Toll like receptor 2 (TLR2) ou receptor de LDL oxidado do tipo lectina 1 (LOX-1) e inibidores de TLR2, LOX-1 ou Erk1/2 antes da estimulação de <i>Pg</i> . |
| 4.Zhang et al. 2019b China | Estudo Transversal | N Total =16 N=8 (pacientes com implantes saudáveis) e N=8 (pacientes com Peri-implantite). | N/I | Idade, sexo, parâmetro clínico peri-implantar definida apenas como sondagem ≥ 4 mm, diagnóstico periodontal no grupo controle. | A população do estudo nsistiu em cada paciente ndo pelo menos dois implantes dentários. Dois plantes dentários de cada ciente foram avaliados ste estudo e todos os plantes estavam na boca r pelo menos dois anos. Peri-implantite foi finida por Schwarz et al., 18 | Peri-implantite: ausência de mobilidade do implante, profundidade de sondagem (PPD) ≥ 4 mm e sinais de peri-implantite aguda incluindo perda óssea por radiografias, sangramento ou supuração. Periodontal: Sem periodontite no grupo controle saudável ou pacientes com doença periodontal descontrolada. | Mecanismos reguladores de Wnt5a na peri-implantite e relação com LOX-1 | Expressão de Wnt5a em tecido gengival foi coletado e analisado por Western blotting e imunofluorescência. O inóculo de <i>P. gingivalis</i> foi fornecido pelo Laboratório Oral do Hospital Afiliado da Universidade de Qingdao, cultivado em meio anaeróbico Gifu18 caldo a 37°C sob condições anaeróbicas (5% H ₂ e 5% CO ₂ e 90% N ₂). Macrófagos infectados por <i>P. gingivalis</i> isolados de o sangue periférico de voluntários saudáveis foi utilizado como modelo celular in vitro de peri-implantite. |

Table 1 Characteristics of included studies (continuação)

| Autor, ano. | Desenho de estudo | População | | | Avaliação Peri-implantar | | | Desfecho principal |
|---------------------|--------------------|--|---|--|--|---|--|---|
| | | Tamanho da amostra Gênero | Idade Média | Fatores de confusão | Critérios de diagnóstico | Diagnóstico periodontal | Parâmetros | Método |
| 35 | | | | | | | | |
| 5.Zhang et al. 2020 | Estudo Transversal | N Total =20 N=10 (pacientes com implantes saudáveis) e N=10 (pacientes com Peri-implantite) | N/I | Idade, sexo, parâmetro clínico peri-implantar definida apenas como sondagem ≥ 4 mm, diagnóstico periodontal no grupo controle. | A população do estudo consistiu em cada paciente tendo pelo menos dois implantes dentários. Dois implantes dentários de cada paciente foram avaliados neste estudo e todos os implantes estavam na boca por pelo menos dois anos. A Peri-implantite foi definida por Schwarz et al., 2005. | Peri-implantite: ausência de mobilidade do implante, profundidade de sondagem (PPD) ≥ 4 mm e sinais de peri-implantite aguda incluindo perda óssea por radiografias, sangramento ou supuração. Periodontal: Sem periodontite no grupo controle saudável ou pacientes com doença periodontal descontrolada.. | Mecanismo regulador de Matrix Metaloproteinase 9 (MMP9) na patogênese da Peri-implantite | Coletado com Periopapers (Oralflow) de pacientes saudáveis e com Peri-implantite. Realizado o cultivo de macrófagos do sangue periférico de voluntários saudáveis infectados por <i>Pg</i> para revelar o mecanismo regulador da MMP9 na peri-implantite, através dos métodos Western blot, coloração por imunofluorescência e reação em cadeia da polimerase quantitativa (qRT-PCR) para melhor caracterização da regulação de MMP9 na patogênese da Peri-implantite |
| 6 Zhang et al. 2022 | Estudo Transversal | N Total =20 N=10(pacientes com implantes saudáveis) e N=10(pacientes com Peri-implantite) | 45 \pm 4,6 anos no grupo controle (5 homens e 5 mulheres) e, 46 \pm 4,4 anos no grupo com Peri-implantite (5 homens e 5 mulheres) | Diagnóstico peri-implantar: parâmetro clínico peri-implantar definida apenas como sondagem ≥ 4 mm, diagnóstico periodontal no grupo controle. | A população do estudo consistiu em cada paciente tendo pelo menos dois implantes dentários. Dois implantes dentários de cada paciente foram avaliados neste estudo e todos os implantes estavam na boca por pelo menos dois anos. A Peri-implantite foi definida por Schwarz et al., 2005. | Peri-implantite: ausência de mobilidade do implante, profundidade de sondagem (PPD) ≥ 4 mm e sinais de peri-implantite aguda incluindo perda óssea por radiografias, sangramento ou supuração. Periodontal: Sem periodontite no grupo controle saudável ou pacientes com doença periodontal descontrolada.. | Ligação entre LOX-1 na regulação de metaloproteinase 2 da matriz (MMP2) nos tecidos peri-implantares | Determinar a expressão de MMP2 na peri-implantite, o fluido crevicular peri-implantar (PICF) coletado de pacientes com peri-implantite. Macrófagos humanos do sangue periférico de voluntários saudáveis infectados com <i>P. gingivalis</i> foram usados como modelo celular para explorar o mecanismo regulatório da MMP2 em relação aos implantes dentários. Western blotting, PCR quantitativo com transcrição reversa e coloração por imunofluorescência foram usados para medir a expressão de MMP2 |

5.4 Risco de viés nos estudos

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos usando “JBI Critical Appraisal Tools for Analytical Cross-Sectional Studies” (BRIGGS., 2017) foi apresentada na TABELA 2. Nessa avaliação, dentre todos os critérios avaliados descritos a seguir: 1- *Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos?*; 2- *Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos detalhadamente?*; 3- *A exposição foi medida de forma válida e confiável?*; 4- *Foram usados critérios objetivos e padronizados para medir a condição?*; 5- *Foram identificados fatores de confusão?*; 6- *Foram estabelecidas estratégias para lidar com fatores de confusão?*; 7- *Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?*; e 8- *Foi utilizada análise estatística apropriada?* , apenas o critério referente à descrição do sujeito de estudo e ambiente foi considerada obscura (TABELA 2).

TABELA 2 Lista de verificação de avaliação crítica JBI para estudos transversais analíticos

| Studies | Questões | | | | | | | | Avaliação Geral |
|-----------------------|----------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | |
| 1 Che et al., 2017 | Sim | Obscuro | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Incluso |
| 2 Che et al., 2018 | Sim | Obscuro | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Incluso |
| 3 Zhang et al., 2019a | Sim | Obscuro | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Incluso |
| 4 Zhang et al., 2019b | Sim | Obscuro | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Incluso |
| 5 Zhang et al., 2020 | Sim | Obscuro | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Incluso |
| 6 Zhang et al., 2022 | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Incluso |

Nota de rodapé: 1, Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos?; 2, Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos detalhadamente?; 3, A exposição foi medida de forma válida e confiável?; 4, Foram usados critérios objetivos e padronizados para medir a condição?; 5, Foram identificados fatores de confusão?; 6, Foram estabelecidas estratégias para lidar com fatores de confusão?; 7, Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?; e 8, Foi utilizada análise estatística apropriada? Fonte: JBI Critical Appraisal Tools for Analytical Cross-Sectional Studies” (JBI, 2017) www.joannabriggs.org JBI (2017).

Na TABELA 3 a seguir, são apresentadas informações detalhadas sobre os estudos selecionados, incluindo as principais inferências estatísticas.

Tabela 3 - Resultados de estudos individuais

| Autor, ano | Variável dependente | Tamanho da amostra | Grupo de exposição | Tamanho da amostra | Grupo comparador | p-value | Interferência estatística |
|---------------------------|--|--------------------|---|--------------------|--|----------------------------------|---|
| 1 Che et al., 2017 | LOX-1, IL-1 β , MMP2 e MMP9 IL-1 β induzida por <i>Pg</i> em macrófagos humanos era dependente de LOX-1 MMP2 e MMP9 induzida por <i>Pg</i> era dependente de LOX-1 | N=10 | Sem mobilidade do implante, profundidade de sondagem (PPD) \geq 4 mm e sinais de Peri-implantite aguda incluindo suporte de perda óssea por radiografias, sangramento ou supuração. | N=10 | Os critérios de inclusão de implantes dentários saudáveis: PPD < 4 mm, sem perda óssea radiográfica e sinais de inflamação da mucosa peri-implantar. | P < 0,01 | Os resultados de western blot indicaram que os níveis de proteína de LOX-1 foram significativamente maiores (P < 0,01) em PICF de pacientes com peri-implantite em comparação com implantes saudáveis. Níveis de proteína de IL-1 β , MMP2 e MMP9 foram elevados em PICF de pacientes com Peri-implantite em comparação com implantes saudáveis (P < 0,01), indicando que LOX-1, IL -1 β , MMP2 e MMP9 podem estar envolvidas na patogênese da Peri-implantite. |
| 2 Che et al., 2018 | OPN em PICF OPN em resposta a <i>P. gingivalis</i> em macrófagos THP-1 Regulação positiva de OPN induzida por LOX-1 na infecção por <i>P. gingivalis</i> dependente de Erk1/2 | N=28 | Sem mobilidade do implante, profundidade de sondagem (PPD) \geq 4 mm e sinais de Peri-implantite aguda incluindo suporte de perda óssea por radiografias, sangramento ou supuração | N=28 | Os critérios de inclusão de implantes dentários saudáveis: PPD < 4 mm, sem perda óssea radiográfica e sinais de inflamação da mucosa peri-implantar | P < 0,05 P < 0,05 P < 0,05 | Os resultados de western blot e ELISA indicaram que os níveis de proteína de OPN foram maiores na maioria dos PICF de pacientes com peri-implantite do que em implantes saudáveis. A expressão da proteína OPN estava na gengiva superficial de pacientes com Peri-implantite (P < 0,05). Esses resultados indicaram que a OPN estava envolvida na patogênese da peri-implantite. A expressão de OPN em THP-1 normal foi muito baixa e aumentou significativamente com a estimulação de <i>P. gingivalis</i> . O nível relativo de mRNA e proteína de OPN em macrófagos foi elevado na infecção por <i>Pg</i> (P < 0,05). Esses resultados indicam que <i>Pg</i> induziu a produção de OPN em macrófagos. Os níveis de mRNA e proteína OPN em macrófagos diminuíram com o anticorpo neutralizante LOX-1 ou pré-tratamentos inibidores antes da infecção por <i>Pg</i> (P < 0,05). Todos esses resultados indicaram que a produção de OPN induzida por <i>Pg</i> em macrófagos humanos era dependente de LOX-1 |

| | | | | | | | |
|----------------------|---|------|---|------|--|----------------------|---|
| 3 Zhang et al. 2019a | <p>RANK-L em PICF</p> <p>RANKL em macrófagos THP-1 estimulados por <i>Pg</i></p> <p>RANKL mediada por LOX-1 após estimulação de <i>Pg</i></p> <p>LOX-1 está envolvido na regulação RANKL induzida por TLR2 contra <i>Pg</i></p> | N=10 | <p>Sem mobilidade do implante, profundidade de sondagem (PPD) ≥ 4 mm e sinais de Peri-implantite aguda incluindo suporte de perda óssea por radiografias, sangramento ou supuração.</p> | N=10 | <p>Os critérios de inclusão de implantes dentários saudáveis: PPD < 4 mm, sem perda óssea radiográfica e sinais de inflamação da mucosa peri-implantar.</p> | P < 0,05 | <p>Os resultados de ELISA mostraram que o nível de proteína RANKL estava aumentado em PICF de pacientes com Peri-implantite (P < 0,05).</p> <p>A expressão de mRNA e proteínas por qRT-PCR e western blot de RANKL em níveis de mRNA e proteína aumentou significativamente após a estimulação de <i>Pg</i> em macrófagos THP-1 (P < 0,05, respectivamente), o que indicou que RANKL aumentou por a estimulação de <i>Pg</i> em macrófagos.</p> <p>Expressão de RANKL em mRNA e proteína os níveis foram significativamente diminuídos em macrófagos THP-1 (P < 0,05, respectivamente). Esses resultados indicaram que a produção de RANKL induzida pela infecção por <i>Pg</i> em macrófagos humanos foi mediada por LOX-1.</p> <p>O pré-tratamento de anticorpo neutralizante TLR2 ou inibidor antes da estimulação de <i>Pg</i>, a expressão de LOX-1 em mRNA e proteína em níveis foram significativamente diminuídos em macrófagos THP-1 (P < 0,05 respectivamente) Esses resultados indicaram que a LOX-1 está envolvida no TLR2 regulação RANKL induzida contra <i>Pg</i>.</p> |
| 4 Zhang et al. 2019b | <p>Wnt5a superexpresso no tecido gengival</p> <p>A produção de Wnt5a em macrófagos humanos infectados por <i>Pg</i> foi dependente de LOX-1.</p> | N=8 | <p>Sem mobilidade do implante, profundidade de sondagem (PPD) ≥ 4 mm e sinais de Peri-implantite aguda incluindo suporte de perda óssea por radiografias, sangramento ou supuração.</p> | N=8 | <p>Os critérios de inclusão de implantes dentários saudáveis: PPD < 4 mm, sem perda óssea radiográfica e sinais de inflamação da mucosa peri-implantar.</p> | P < 0,01 P < 0,01 | <p>Investigado por Western Blot e coloração por imunofluorescência. Indicaram que níveis de proteína de Wnt5a foram significativamente maiores no tecidos gengivais de pacientes com peri-implantite em comparação com implantes saudáveis. P < 0,01</p> <p>Os resultados de RT-PCR e Western blotting mostraram que a regulação negativa de LOX-1 suprimiu os níveis de mRNA de Wnt5a e níveis de proteína na infecção por <i>Pg</i></p> |

| | | | | | | | |
|-------------------------|--|------|--|------|--|---|--|
| 5 .Zhang et al. 2020 | <p>MMP-9 em PICF</p> <p>Expressão de MMP9 em macrófagos infectados por <i>Pg</i> mediada por LOX-1</p> <p>Produção de MMP9 em macrófagos infectados por <i>Pg</i> mediada por LOX-1</p> <p>Expressão de LOX 1 induzida por <i>Pg</i> prejudicada por inibidor de MMP</p> | N=10 | <p>Sem mobilidade do implante, profundidade de sondagem (PPD) \geq4 mm e sinais de Peri-implantite aguda incluindo suporte de perda óssea por radiografias, sangramento ou supuração.</p> | N=10 | <p>Os critérios de inclusão de implantes dentários saudáveis: PPD < 4 mm, sem perda óssea radiográfica e sinais de inflamação da mucosa peri-implantar.</p> | <p>P<0,05 P<0,01 P<0,05 / P<0,01 P <0,05</p> | <p>Expressão de MMP9 no nível de proteína foi maior em PICF de pacientes com peri-implantite, conforme determinado por western blot (P<0,05)</p> <p>Expressão de MMP9 no nível de mRNA aumentou 4 horas e 16 horas após a infecção por <i>P. gingivalis</i> em macrófagos humanos (P<0,01). No nível de proteína também aumentou 16 horas após a infecção por <i>P.gingivalis</i> (P <0,01) Esses resultados mostraram que <i>P. gingivalis</i> induziu a produção de MMP9 em macrófagos humano.</p> <p>Anticorpo neutralizante e inibidor foram usados para regular negativamente LOX-1 Expressão de MMP9 em termos de mRNA (P<0,05)) e proteína (P<0,01). Os níveis foram diminuídos pelo anticorpo neutralizante de LOX-1. Estes resultados mostraram que <i>P. gingivalis</i> mediado por LOX-1 induziu a produção de MMP9 em macrófagos humanos.</p> <p>Para revelar o papel das MMPs na expressão de LOX-1 em resposta à infecção por <i>P. gingivalis</i> vivo , o inibidor de MMP foi usado para pré-tratar macrófagos humanos. Nossos resultados indicaram que o mRNA de LOX-1 regulado positivamente e os níveis de proteína em <i>P. gingivalis</i> vivo foram diminuídos pelo pré-tratamento com inibidor de MMP antes da infecção (P <0,05). Resultados indicaram que a inibição de MMP prejudicou a expressão de LOX-1 induzida por <i>P. gingivalis</i> vivo em macrófagos humanos</p> |
| 6 Zhang et al. 2022 | <p>MMP-2 em PICF</p> <p>MMP2 em macrófagos humanos infectados com <i>Pg</i>.</p> <p>MMP2 em macrófagos humanos infectados com <i>Pg</i> mediada por LOX-1.</p> | N=10 | <p>Sem mobilidade do implante, profundidade de sondagem (PPD) \geq4 mm e sinais de Peri-implantite aguda incluindo suporte de perda óssea por radiografias, sangramento ou supuração.</p> | N=10 | <p>Os critérios de inclusão de implantes dentários saudáveis: PPD < 4 mm, sem perda óssea radiográfica e sinais de inflamação da mucosa peri-implantar.</p> | <p>P<0,01 P<0,01 P<0,05</p> | <p>A expressão de mRNA de MMP2 aumentou após 4 e 16 horas após a infecção de macrófagos humanos com bactérias vivas de <i>Pg</i> (P<0,01).</p> <p>Expressão de mRNA de MMP2 aumentou após 4 e 16 horas após a infecção de macrófagos humanos com bactérias vivas <i>Pg</i> (P<0,01).</p> <p>Expressão de LOX-1 foi diminuída usando anticorpos neutralizantes ou inibidores. O aumento na expressão de MMP2 em macrófagos infectados nos níveis de mRNA (P<0,05)e proteína foram diminuídos pela neutralização de LOX-1de anticorpos ou inibidores.</p> |

5.5 Qualidade das evidências

De acordo com a abordagem GRADE, ainda há poucas evidências para recomendar a associação entre LOX-1 e peri-implantite relatada nos estudos (TABELA 3). Os domínios inconsistência e imprecisão limitaram a certeza das evidências pela heterogeneidade ou variabilidade nos resultados e inclusão de relativamente poucos eventos, respectivamente (TABELAS 4 a, 4b e 4c).

Table 4a Avaliando a qualidade das evidências entre os estudos para a detecção de LOX-1

| Critérios de qualidade | Avaliação | Qualidade das Evidências |
|---|------------------|---|
| Risco de Viés | Não | |
| Inconsistência | Serious (-1) | |
| Evidência indireta | Não | |
| Imprecisão | Serious (-1) | |
| Viés de publicação | Improvável | |
| Grande efeito | Grande (+1) | |
| Gradiente dose-resposta | Não |  Baixo (GRADE C) |
| Toda confusão plausível reduziria o efeito demonstrado ou aumentaria o efeito se nenhum efeito fosse observado | Sim (+1) | |

A Qualidade geral da evidência em todos os resultados críticos: A confiança no efeito é limitada: O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Tabela 4b Avaliação da qualidade da evidência entre estudos para biomarcadores inflamatórios

| Critérios de qualidade | Avaliação | Qualidade das evidências |
|---|------------------|---|
| Risco de viés | No | |
| Inconsistência | Serious (-1) | |
| Evidência indireta | Não | |
| Imprecisão | Serious (-1) | |
| Viés de publicação | Improvável | |
| Grande efeito | Grande (+1) | |
| Gradiente dose-resposta | Não |  Baixo (GRADE C) |
| Toda confusão plausível reduziria o efeito demonstrado ou aumentaria o efeito se nenhum efeito fosse observado | Sim (+1) | |

A Qualidade geral da evidência em todos os resultados críticos: Nossa confiança no efeito é limitada: O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Tabela 4c Avaliação da qualidade das evidências entre os estudos para sinalização celular

| Critérios de qualidade | Avaliação | Qualidade das evidências |
|--|------------------|---------------------------------|
| Risco de viés | Não | |
| Inconsistência | Serious (-1) | |
| Evidência indireta | Não | |
| Imprecisão | Serious (-1) | |
| Viés de publicação | Improvável | |
| Grande efeito | Grande (+1) | |
| Gradiente dose-resposta | Não | ⊕⊕⊕⊕ Baixo (GRADE C) |
| Toda confusão plausível reduziria o efeito demonstrado ou aumentaria o efeito se nenhum efeito fosse observado | Sim (+1) | |
| Qualidade geral da evidência em todos os resultados críticos: Nossa confiança no efeito é limitada: O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito | | |

6- DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a literatura atual, realizando uma revisão sistemática, com relação às evidências sobre o impacto da LOX-1 na patogênese da peri-implantite, relatadas em estudos observacionais (analíticos). Os resultados obtidos através da seleção de 6 estudos demonstram que as evidências atuais sugerem que a LOX-1 tem um papel na patogênese da Peri-implantite. Entretanto, algumas características importantes desses estudos selecionados precisam ser consideradas.

A utilização de artigos de um mesmo grupo de autores como base para discussão pode apresentar algumas limitações que foram enfrentadas durante o estudo. Apesar dos estudos selecionados apresentarem aspectos importantes sobre o papel da LOX-1 na patogênese da Peri-implantite, é importante considerar a possibilidade de viés e possíveis influências do grupo de pesquisa em relação aos resultados obtidos. Diferentes grupos de pesquisa podem ter abordagens, metodologias e resultados diferentes. É essencial considerar estudos diversificados e replicação dos resultados para confirmar as conclusões obtidas (CHE et al., 2017; CHE et al., 2018; ZHANG et al., 2019a; ZHANG et al., 2019b; ZHANG et al., 2020; ZHANG et al., 2022).

Outro ponto importante, foi que os critérios de inclusão e exclusão deveriam especificar claramente os critérios de diagnóstico utilizados para identificar os casos de Peri-implantite, isso inclui informações sobre os métodos de avaliação clínica e radiográfica utilizados, como a profundidade à sondagem e valores de perda de inserção. O número pequeno de participantes pode afetar algumas considerações de alguns trabalhos.

O grupo de autores (CHE et al., 2017; CHE et al., 2018; ZHANG et al., 2019a; ZHANG et al., 2019b; ZHANG et al., 2020) não deixou claro em seus artigos a idade, gênero ou outros fatores sistêmicos importantes dos participantes envolvidos em seus estudos. Esses fatores podem desempenhar um papel significativo na resposta do organismo à LDL oxidada e influenciar os resultados dos estudos. A resposta individual à LDL oxidada pode variar de acordo com vários fatores, incluindo fatores genéticos, idade, sexo e condições de saúde subjacentes. Portanto, é importante que os estudos forneçam informações detalhadas sobre os participantes, incluindo idade, gênero e outros fatores sistêmicos relevantes, a fim de compreender melhor os resultados.

De acordo com o Estudo GBD (Global Burden of Disease) 2019 e a base de dados do SUS, as DCV são a causa número 1 de morte no Brasil, além disso, a prevalência de DCV foi estimada em 6,1% da população e vem crescendo desde 1990 devido ao crescimento e

envelhecimento populacional. Outras doenças crônicas não-transmissíveis, como diabetes e dislipidemia, que também apresentam relação com a LDL oxidada, segundo dados da Federação Internacional de Diabetes publicados em 2019, o Brasil ocupava o quinto lugar no mundo em quantidade de adultos com diabetes, totalizando 16,8 milhões (IC 95% 15,0 - 18,7) de indivíduos, 46% dos quais desconhecia ser portador da condição, em relação à dislipidemia, segundo os dados da PNS (Pesquisa Nacional de Saúde) 2014-2015, a prevalência de dislipidemia no Brasil ainda é alta: colesterol total ≥ 200 mg/dl em 32,7% (IC 95%, 31,5 – 34,1) da população geral; HDLc baixo em 31,8% (IC 95%, 30,5 – 33,1); e LDLc alto em 18,6% (IC 95%, 17,5 – 19,7) (OLIVEIRA et al., 2022).

A idade é um fator importante a ser considerado pois está relacionada com o aumento das doenças sistêmicas, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, através da Estatística Cardiovascular – Brasil 2021 (OLIVEIRA et al., 2022). Algumas doenças e condições sistêmicas podem contribuir para a modificação das lipoproteínas, incluindo a oxidação da LDL. Com o envelhecimento, ocorrem alterações fisiológicas e metabólicas que podem afetar a capacidade do organismo de lidar com o estresse oxidativo. O estudo de ZHANG e colaboradores (2022) apresentou uma média de $45 \pm 4,6$ anos para o grupo saudável e $46 \pm 4,4$ anos para o grupo com Peri-implantite, porém não foi apontado presença/ausência de doenças sistêmicas em ambos os grupos. (ZHANG et al., 2022)

Reconhecendo as limitações deste estudo, nossos resultados mostraram que a LOX-1 está envolvida na patogênese da Peri-implantite, sendo importante no aumento de IL-1 β , MMP-2 e MMP9, na regulação de Wnt5a e mediando a produção de RANKL em macrófagos humanos estimulados por *Porphyromonas gingivalis* (CHE et al., 2017; CHE et al., 2018; ZHANG et al., 2019a; ZHANG et al., 2020).

A Peri-implantite é um problema crescente associado ao implante dental, que causa destruição do aparato de inserção peri-implantar com diversas consequências para o indivíduo. A crescente busca pelo conhecimento da etiologia, patogênese e tratamento da Peri-implantite permanece em constante avanço. A atenção dos estudos foi direcionada para a resposta do hospedeiro e mediadores inflamatórios envolvidos (CHE et al. 2017; SCHWARZ et al., 2018).

A alta prevalência de Peri-implantite no mundo, além do impacto negativo na saúde bucal e geral dos indivíduos, levou a um crescente interesse em compreender os mecanismos imunológicos envolvidos na Peri-implantite (DERKS & TOMASI, 2015).

A resposta inicial do hospedeiro à infecção é dada através dos receptores de

reconhecimento de padrões (PRRs). Esse grupo de receptores é composto por diversas famílias, o que garante um grande leque de proteção contra invasores, e dividem-se em: TLR (*toll-like receptors*) sendo cada tipo de TLR é específico para diferentes componentes de microrganismos. CLR (Receptores de lectina tipo C), presentes na superfície de células fagocíticas e atuantes no englobamento de patógenos; receptores tipo RIG (*retinoic acid-inducible gene*); e ainda os *Nod-like receptors* ou NLRs, um conjunto adicional e diferente de receptores compostos por vários domínios (SCHRODER & TSCHOPP, 2010).

Sendo um receptor de reconhecimento padrão, o LOX-1 pertence à superfamília das lectinas do tipo C. Além de ser um receptor oxLDL, LOX-1 é um receptor multiligante que se liga a plaquetas ativadas, células apoptóticas, proteína C reativa e bactérias. A expressão de LOX-1 também pode ser induzida em outras condições patológicas como diabetes mellitus, hipertensão, isquemia do miocárdio e aterosclerose (TAN et al. 2008; SANKARALINGAM et al. 2009).

Devido à grande quantidade de macrófagos encontrados no tecido conjuntivo, foi proposto pelos autores (CHE et al., 2017; CHE et al., 2018; ZHANG et al., 2019a; ZHANG et al., 2019b; ZHANG et al., 2020; ZHANG et al., 2022) a utilização de Macrófagos THP-1 infectados por *P. gingivalis* “in vitro”. Segundo os estudos de CHE e colaboradores (2017 e 2018) foi observado a presença de LOX-1, IL-1 β , MMP-2 e MMP-9 no fluido crevicular peri-implantar (PICF) de indivíduos com Peri-implantite, estando de acordo com outros estudos, como a revisão sistemática com metá-análise de FAOT e colaboradores (2015), onde aponta a IL-1 β como uma das principais citocinas inflamatórias presentes no PICF e mais estudada (CHE et al., 2017; FAOT et al., 2015).

Como uma das principais características do estudo, foi possível avaliar que uso de um anticorpo neutralizante e inibidor químico revelou que a produção de IL-1 β , estimulada por *P. gingivalis*, era dependente de LOX-1, sendo assim, a regulação negativa de LOX-1 reduziu a produção de IL-1 β (CHE et al., 2017).

Estudos demonstraram a presença e influência de MMP nos tecidos periodontais e peri-implantares. As MMPs apresentam um papel determinante na perda óssea, sendo um grupo de enzimas foco para diversos tipos de tratamento para Peri-implantite (RAJAMÄKI et al., 2003; SALVI et al., 2012). Para investigar o mecanismo regulador das MMPs na Peri-implantite, foi usado qPCR, imunofluorescência e western blot. A produção de MMP-2 e MMP-9 também foi dependente de LOX-1 quando avaliado através de anticorpo neutralizante, portanto, a neutralização de LOX-1 pode ser uma maneira de reduzir a

degradação da matriz extracelular na Peri-implantite. Estudo realizado por INOMATA et al (2009) também observou a dependência de MMP em LOX-1 em estudo com modelo animal ausente de LOX-1 (INOMATA et al., 2009; CHE et al., 2017; ZHANG et al., 2020).

Os mecanismos reguladores da MMP9 na Peri-implantite não foram bem avaliados anteriormente. Para isso, ZHANG e colaboradores (2020) usaram macrófagos humanos do sangue periférico de voluntários saudáveis infectados por *P. gingivalis* vivo para revelar o mecanismo regulador da MMP9 na Peri-implantite. Nossos resultados demonstraram que MMP9 aumentou em macrófagos humanos infectados por *P. gingivalis* (ZHANG et al., 2020). A MMP-9 tem sido amplamente estudada em outros contextos, como é o caso da Periodontite, e outras condições inflamatórias. No entanto, sua presença específica e sua atividade no fluido crevicular peri-implantar ainda não foi completamente investigada. O entendimento da presença e atividade da MMP-9 no PICF é crucial para entender os processos de cicatrização e remodelação dos tecidos ao redor dos implantes dentários

A Osteopontina (OPN) é um marcador osteoimunoinflamatório que tem sido estudado em relação à sua presença na patogênese da Peri-implantite. A forma processada de OPN também foi observada no fluido crevicular de pacientes com outras alterações, como reabsorção radicular. A OPN aumentou no PICF de pacientes com Peri-implantite induzido por *P.gingivalis* (CHE et al., 2018). Para CAKAL e colaboradores (2018) em seu estudo, a inflamação ao redor dos implantes dentários não afeta diretamente os níveis de OPN. Isso indica que a resposta inflamatória local pode não ter um impacto significativo na produção ou liberação dessa proteína (CAKAL et al., 2018).

Regulando negativamente OPN a *P. gingivalis* diminuiu com o pré-tratamento com anticorpo neutralizante de OPN antes da infecção, além disso, o grupo também demonstrou que OPN regulou a produção de IL-1 β na infecção por *P. gingivalis*. Desta forma, a OPN pode ser um componente da resposta imune antibacteriana, responsável por regular a produção de citocinas inflamatórias na Peri-implantite. Em relação à LOX-1, o estudo apontou que sua regulação negativa é capaz de reduzir a produção de OPN em macrófagos THP-1 (CHE et al., 2018).

RANKL, RANK e OPG têm sido apontados como reguladores da osteoclastogênese e permanecem em discussão na literatura sobre sua participação na Peri-implantite. Segundo ZHANG e colaboradores, o nível de proteína de RANKL em PICF de pacientes com Peri-implantite era maior do que em implantes saudáveis, sendo considerado um importante biomarcador de perda óssea (ZHANG et al., 2019 A). Outros autores compartilham dos

resultados encontrados por ZHANG et al (2019 A) (RAKIC et al., 2013).

No entanto, é importante mencionar que alguns estudos, como o de VALADARES et al. (2020), não encontraram diferenças estatisticamente significativas nos níveis de RANKL entre grupos com peri-implantite e grupos saudáveis. Esses resultados diferentes podem ser atribuídos a diferentes fatores, como variações na população de estudo, critérios de diagnóstico, métodos de análise e sensibilidade dos ensaios utilizados para detectar o RANKL (VALADARES et al., 2020).

Conforme nossos resultados, dos estudos selecionados, o papel da LOX-1 na Peri-implantite foi relatada em todos os seis estudos, apresenta evidências preliminares que sugerem seu papel na regulação de RANK-L. Para avaliar melhor o papel na peri-implantite, foi usado um modelo de macrófagos THP-1 estimulados por *P. gingivalis* para revelar o mecanismo regulador de RANKL na peri-implantite, e o resultado apontou que RANKL elevado em *P.gingivalis* estimulou macrófagos THP-1 (ZHANG et al., 2019 A). Estudos anteriores apontaram que o PRRs, do tipo TLR, o TLR2 induziu a regulação positiva de LOX-1 em células da medula óssea de camundongos (OHGI et al., 2018). Para ZHANG (2019 A) e colaboradores a LOX-1 apresenta papel semelhante ao receptor TLR2 reduzindo a expressão de RANKL em macrófagos THP-1 estimulados por *P. gingivalis* (ZHANG et al., 2019A).

Vias Wnt canônica e não-canônicas, foram identificados como tendo extensos papéis biológicos no desenvolvimento de doenças, predominantemente através do Wnt não canônico. Grupos de pesquisa apontam um número crescente de estudos e demonstraram que o Wnt5a apresenta funções cruciais nos tecidos periodontais, participando assim da patogênese da periodontite. O ligante Wnt5a foi associado à Periodontite agressiva, atualmente conhecida como Periodontite de progressão rápida, quando comparado com Periodontite crônica, como era nomeada antes de 2017 (DIVARIS et al., 2013). A função das vias Wnt na Peri-implantite ainda não foi bem elucidada, porém, os níveis de expressão de Wnt5a em resposta a patógenos periodontais, pode aumentar amplificando a resposta inflamatória acelerando a destruição do periodonto. O conhecimento prévio da participação da via na patogênese da periodontite levou um aprofundamento dos estudos nos tecidos peri-implantares.

Anticorpos neutralizantes e inibidores químicos para regular negativamente LOX-1 para determinar o papel de Wnt5a em resposta à *P.gingivalis*, foram usados por ZHANG (2019 B) e colaboradores, através de RT-PCR e Western blotting, demonstraram que a

produção de Wnt5a em macrófagos foi dependente de LOX-1. Com isso Wnt5a em LOX-1 pode ser capaz de induzir liberação de citocinas inflamatórias com consequente progressão da perda dos tecidos de sustentação peri-implantar (ZHANG et al., 2019 B).

É importante reconhecer algumas limitações nesta revisão sistemática. Primeiramente, a seleção dos estudos apontou artigos escritos pelos mesmos grupos de autores, além de terem sido realizados na mesma cidade. A disponibilidade de apenas seis artigos pode restringir a amplitude das análises realizadas.

Considerando o exposto, papel do receptor 1 do tipo lectina (LOX-1) está na regulação de mediadores inflamatórios, como citocinas e enzimas que contribuem para a degradação do osso na peri-implantite. Entre os biomarcadores inflamatórios mediados pelo receptor de LOX-1, temos a interleucina-1 β (IL-1 β) e a interleucina-6 (IL-6). Essas citocinas desempenham um papel importante na ativação e amplificação da resposta inflamatória, contribuindo para a destruição dos tecidos peri-implantares. Outro grupo de biomarcadores regulados pela LOX-1, são as metaloproteinases da matriz (MMPs). As MMPs estão envolvidas na degradação do colágeno e da matriz extracelular, e sua expressão aumentada também pode levar a perda óssea (RAJAMÄKI et al., 2003; ZHANG et al., 2020). Uma das principais vias de sinalização mediadas pelo receptor de LOX-1 é a ativação da via NF- κ B (fator nuclear kappa B). O receptor de LOX-1 pode regular expressão de RANKL induzida pela infecção por *P. gingivalis* em macrófagos humanos. Desta forma, mesmo diante das limitações desse estudo pode-se concluir que a LOX 1 pode ter um papel importante na patogênese da peri-implantite.

7- CONCLUSÃO

Os achados atuais sugerem, com baixa certeza de evidência, que a LOX-1 está envolvida na patogênese da peri-implantite. Não obstante, a relevância clínica deve ser interpretada com cautela devido a associações transversais e questões metodológicas, como número de estudos e diferenças na avaliação dos resultados. De fato, as evidências atuais apóiam a noção de que seria importante realizar estudos de intervenção investigando o potencial terapêutico da LOX-1 para peri-implantite.

9- REFERÊNCIAS E BIBLIOGRÁFICAS

ALBREKTSSON, T. et al. Consensus report: implant therapy. In: Lang, N. P. & Karring, T. (eds). *Proceedings of the 1st Euro pean Workshop on Periodontology*, (pp. 365–369). Berlin: Quintessence. 1994

AKALIN, F.A. TOKLU, E. RENDA, N. Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. **J Clin Peridontal**, Turkey; 32: 238–243, 2005.

ARMITAGE, G.C. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. **Ann Periodontal**, San Francisco California, Volume 4, Number 1, December 1999.

BARQUERA, S. et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic **Cardiovascular Disease**. Mexico, Archives of Medical Research, 0188-4409/, may, 2015.

BECK, J.D., et al. Periodontal disease and cardiovascular disease. **Journal of Periodontology**, vol. 67, p. 1123-1137, 1996.

BERLINER, J. et al. Atherosclerosis: Basic Mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetis. **Circulation**; 91:2488-2496, 1995.

BERGLUNDH, T. et al. Histopathological observations of human periimplantitis lesions. **J Clin Periodontol**, Goteborg;31(5):341-7, May 2004.

BJÆORNSEN, E. et al. Apolipoprotein B48 metabolism in chylomicrons and very low-density lipoproteins and its role in triglyceride transport in normo- and hypertriglyceridemic human subjects. **Journal of Internal Medicine**, Sweden,

BLOOM, D.E. et al. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum, sep, 2011.

BRIGGS, J. Checklist for Analytical Cross Sectional Studies. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic **Reviews**. 2017; disponivel em: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Analytical_Cross_Sectional_Studies2017_0.pdf

BUI, Q.T., Prempeh, M., Wilensky, R.L. Atherosclerotic plaque development. The International **Journal of Biochemistry & Cell Biology**, USA, 41 2109–2113, Jun, 2009.

CAKAL, O.T., EFEOGLU, C., BOZKURT, E. The evaluation of peri-implant sulcus fluid osteocalcin, osteopontin, and osteonectin levels in peri-implant diseases. **J Periodontol.** ;89(4):418-423. Apr 2018

CAMPBELL, M. et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. **BMJ** (Clinical research ed.), 368, 16890.

CATON, J.C, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. **J Periodontol.** 2018;89(Suppl 1):S1–S8 DOI: 10.1002/JPER.18-0157

CHE, C., et al. LOX-1 is involved in IL-1 β production and extracellular matrix breakdown in dental peri-implantitis. **International Immunopharmacology.** Qingdao , China. 52 (2017) 127–135. Jul 2017.

CHE, C., et al. Osteopontin is essential for IL-1 β production and apoptosis in peri-implantitis. **Clin Implant Dent Relat Res.** Qingdao , China;1–9. Oct 2018.

COCHRANE: The Cochrane Collaboration, 2020. Disponível em: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download>).

CRUZ, H.V. et al. Tribocorrosion and Bio Tribocorrosion in the Oral Environment: The Case of Dental Implants. **Nova Science Publishers**, Portugal, Nova Science Publishers, Jan, 2011.

DABDOUB, S.M. TSIGARIDA, A.A. KUMAR, P.S. Patient-specific Analysis of Periodontal and Peri-implant Microbiomes. **JDR Clinical Research Supplement**, Columbus, OH, vol. 92, suppl no. 2, dec, 2013.

DERKS, J. et al. T. Peri-implantitis—onset and pattern of progression. **J Clin Periodontol**, Frankfur, 43:383–388, 2016.

DERKS, J. TOMASI, C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. **J Clin Periodontol**, Gothenburg, Sweden; 42 (Suppl. 16): S158–S171, 2015.

DIVARIS K, et al. Exploring the genetic basis of chronic periodontitis: a genome-wide association study. **Hum Mol Genet.** 2013 Jun 1;22(11):2312-24.

FAOT, F. et al. Can Peri-implant Crevicular Fluid Assist in the Diagnosis of Peri-implantitis? A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Periodontology**, Pelotas, Brazil, 86: 631-645, 2015.

FEINGOLD, K.R. Introduction to Lipids and Lipoproteins. Endotext, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 26247089.

FERREIRA, SD. et al. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. **J Clin Periodontol.** 2006;33:929–935

FIETTA, P., DELSANTE G. The effector T helper cell triade. **RIV BIOL.**;102(1):61-74, Jan 2009.

FONSECA, F.A.H. IZAR, M.C.O. Pathophysiology of acute coronary

GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org

GRAVES, DT., COCHRAN, D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. **J Periodontol**;74(3):391-401, Mar 2003

GUARNIERI, C. et al. Enhanced superoxide production with no change of the antioxidant activity in gingival fluid of patients with chronic adult periodontitis. **Rad. Res. Comms.**, Italy, Vol. 15, No. 1, pp, 11-16, 1991.

GUYATT, G. H. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ** (Clinical research ed.), 336(7650), 924–926, 2008.

GUYATT, G. H. et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. **Journal of clinical epidemiology**, 64(4), 380–382, 2011.

HAIJSHENGALLIS, G. Interconnection of periodontal disease and comorbidities: Evidence, mechanisms, and implications. **Periodontology 2000**, Philadelphia, Pennsylvania, ;89:9–18, 2022.

HALLAB, N. MERRITT, K. JOSHUA J.J. Metal Sensitivity in Patients with Orthopaedic Implants. **The Journal of Bone & Joint Surgery**, 83(3):p 428, March 2001.

HANSSON, G.K., HERMANSSON, A. The immune system in atherosclerosis. **Nat Immunol.** 2011 Mar;12(3):204-12. doi: 10.1038/ni.2001. PMID: 21321594.

HEVONOJA, T. et al. Structure of low density lipoprotein (LDL) particles: basis for understanding molecular changes in modified LDL. **Biochim Biophys Acta.** 2000 Nov 15;1488(3):189-210

INOMATA, Y., et al. Suppression of Choroidal Neovascularization in Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor Type 1–Deficient Mice. , **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 50 (8); 3970–3976. 2009

JAZI, M.M. RODSARI H.R.S.P. MIRMIRAN, F. Level of Oxidative Stress Markers in Peri-Implant Crevicular Fluid and Their Correlation with Clinical Parameters. **Journal of Dentistry**, Tehran, Iran, Vol. 12, No. 5, 2015.

JUNG, E. et al. Serum Cholesterol Levels and Risk of Cardiovascular Death: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, Korea 19, 8272, 2022.

KAPILA, Y.L. Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. **Periodontology 2000**, San Francisco - California, 87:11–16. 2021.

KIVELÄ-RAJAMÄKI, M. et al. Levels and molecular forms of MMP-7 (matrilysin-1) and MMP-8 (collagenase-2) in diseased human peri-implant sulcular fluid. **J Periodontal Res.** 38(6):583-90. Dec 2003.

KLEINDORFER, D. et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. **Jornal of Stroke**, USA, vol 52 No.7, May, 2021.

KOPPOLU, P. et al. Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients. **Pan African Medical Journal**, Vikarabad, India, 1937- 8688, Jul, 2013.

KUMAR, P.S. et al. Pyrosequencing reveals unique microbial signatures associated with healthy and failing dental implants. **J Clin Periodontol.** ;39(5):425-33, May 2012.

LANDIS, J. R., & KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33(1), 159–174, 1997.

LANG, N. P., BERGLUNDH, T. Perimplant diseases: Where are we now? - Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. **Journal of Clinical Periodontology**, 38(SUPPL. 11), 178–181, 2011.

LIBBY, P. The changing landscape of atherosclerosis. **Nature**, volume 592, pages524–533 (2021)

MARDEGAN G, P. et al. Transforming growth factor- β , interleukin-17, and IL-23 gene expression profiles associated with human peri-implantitis. **Clin Oral Implants Res.**;28(7):e10-5, Jul 2017

MATTILA, K.J.; VALLE, M.S.; NIEMINEN, M.S. Dental infections and coronary atherosclerosis. **Atherosclerosis**, vol.103(2) Nov, p.205-211, 1993.

MEFFERT, R.M. Periodontitis vs. permmplantitis: the same disease? the same treatment? **Crit Rev Oral Biol Med**, San Antonio, Texas, 7(3):278-291, 1996.

MISCH, CE. et al. Implant Success, Survival, and Failure: The International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus **Conference. Implant dentistry**, Italy, 17(1):p 5-15, March 2008

MOLDOGAZIEVA, N.T. et al. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. Oxidative stress and advanced lipoxidation and glycation end products (ALEs and AGEs) in aging and age-related diseases. **Oxidative Med. Cell. Longev**, 3085756, 2019.

MOMBELLI, A, LANG, NP. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. **Periodontol 2000**.1998;17: 63-76.

OHGI, K. et al. Toll-like receptor 2 activation primes and upregulates osteoclastogenesis via lox-1, **Lipids Health Dis.** 17 (1) (2018) 132.

OLIVEIRA, G. M. M., et al. Cardiovascular Statistics – Brazil 2021. **Arq Bras Cardiol.** Rio de Janeiro, Brazil; 118(1):115-373. 2022

OLMEDO, D. et al. Macrophages Related to Dental Implant Failure. **Implant dentistry.** argentina, volume 12, number 1, 2003.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ** (Clinical research ed.), 372, n71.

PAPAPANOU, P.N. et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri- Implant Diseases and Conditions. **J Clin Periodontol**;45(Suppl 20): S162–S170, dez, 2018.

QUINN, M. T., Parthasarathy, S., and STEINBERG, D. (1985) **Proc. Natl. Acad. Sci.** U. S. A. 82, 5949–5953. 1985

RAKIC, M. et al. Bone loss biomarkers associated with peri-implantitis: a cross-sectional study, **Clin. Oral. Implants. Res.** 24 (10) (2013) 1110–1116

ROCCUZZO M. et al. Ten-year results of a three-arm prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 1: implant loss and radiographic bone loss. **Clin Oral Implants Res**;21(5):490-6, May 210.

ROSS R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. **N Engl J Med.** 1999 Jan 14;340(2):115-26.

SAKIYAMA, Y. et al. Detection of oxidized low-density lipoproteins in gingival crevicular fluid from dental patients. **J Periodont Res.** Ohta-ku, Tokyo.; 45: 216–222, 2010.

SALVI G, E. et al. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. **Clin Oral Implants Res.** 2012 Feb;23(2):182-90.

SANKARALINGAM, S., et al. Increased Lectin-Like Oxidized Low-Density

Lipoprotein Receptor-1 Expression in the Maternal Vasculature of Women With Preeclampsia. **Hypertension**. Volume 53, Issue 2; Pages 270-277. Feb 2009.

SANTESSO, N. et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. **Journal of clinical epidemiology**, 119, 126–135, 2020.

SANTOS, R. et al. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, Brasil. Arq Bras Cardiol volume 77, (suplemento III), 2001

SANZ, M. et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. **J Clin Periodontol**, Madrid, Spain ;47:268–288, 2020.

SCHRODER, K., TSCHOPP, J. The inflammasomes. **Cell**. Australia. v. 140, p. 821–832, march, 2010.

SCHÜNEMANN, H. et al. editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. Available from guidelinedevelopment.org/handbook., 2013.

SCHWARZ, F. et al. Peri-implantitis. **J Clin Periodontol**. Frankfurt, Germany, (Suppl 20):S246–S266, 2018.

SGOLASTRA, F. et al. Periodontitis, implant loss and peri-implantitis: A meta-analysis. **Clin. Oral Impl. Res**, L'Aquila, 00, 1–9, Nov 2013.

SHAMSEER, L. ET AL. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ** (Clinical research ed.), 350, g7647, 2015.

STEINBERG, D. Low Density Lipoprotein Oxidation and Its Pathobiological Significance. **The journal of biological chemistry**, California USA. Vol. 272, No. 34, August 1997.

TAN, KC. et al. Receptor-1 de lipoproteína de baixa densidade oxidada semelhante à lectina solúvel no diabetes mellitus tipo 2. **J Lipid Res**. ;49:1438–44. 2008cardio

TEN CATE, A. R. The development of the periodontium - A largely ectomesenchymally derived unit. **Periodontology** 2000, 13(1), 9–19. Retrieved from <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0757.1997>.

TONETTI, M.S; GREENWELL, H.; KORNMAN K. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **J Clin Periodontol**, 2018;45(Suppl 20): S149–S161

TSAO, C.W. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association. **Heart Disease and Stroke Statistics, USA**, ;145:e153–e639, February, 2022.

UPADYA, H. et al. A randomized, double blind, placebo controlled, multicenter clinical trial to assess the efficacy and safety of Emblica officinalis extract in patients with dyslipidemia. **BMC, India**, 19:27, 2019.

VALADARES, L., et al. Análise da expressão gênica de mediadores da remodelação óssea na peri-implantite. Trabalho de dissertação. Guarulhos, SP. ; pag 1-29; 2020

VALENTE, M. I. B.; BARROS, M. C. M. Periodontia Implantodontia Contemporânea (Khan, S; Fischer, R; Dias, A.). Capítulo: Terapia Periodontal de Suporte. SOBRAPE 1a ed., Quintessence Editora, v. 1, p. 189-198, 2019.

VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, Slovakia, 39 44–84, Jul, 2007.

VALKO, M. et al. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. **Molecular and Cellular Biochemistry**, UK, 266: 37–56, 2004.

WOLDU, B. BLOOMFIELD, G.S. Rheumatic Heart Disease in the Twenty-First Century. **Curr Cardiol Rep**, USA, 18(10): 96, October, 2016.

YASUYA, I. et al. Suppression of Choroidal Neovascularization in Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor Type 1–Deficient Mice. **Retinal Cell Biology**, August 2009, IOVS, August 2009, Vol. 50, No. 8

ZHANG, Q., et al. Lectin type oxidized LDL receptor 1 modulates matrix metalloproteinase 2 production in peri implantitis. *Experimental and therapeutic medicine*. 23: 171, 2022

ZHANG, Q., et al. LOX-1 is involved in TLR2 induced RANKL regulation in peri-implantitis. **International Immunopharmacology**. Qingdao , China. 77; 105956. Mar 2019.

ZHANG, Q., et al. Matrix Metalloproteinase 9 is Regulated by LOX-1 and erk1/2 Pathway in Dental Peri-Implantitis. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. Qingdao , China. Vol. 21, No. 9. Aug 2020.

ZHANG, Q., et al. Wnt5a is involved in LOX-1 and TLR4 induced host inflammatory response in peri-implantitis. **J Periodont Res** ;00:1–10. 2019

