

UNIVERSIDADE POSITIVO
MESTRADO PROFISSIONAL EM ODONTOLOGIA CLÍNICA

**ESTUDO PILOTO - AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE
POLIMORFISMOS GENÉTICOS NOS GENES DA PROTEÍNA
TRANSPORTADORA DE SEROTONINA (*5HTT*) E NO GENE DA
CATECOLAMINA METIL TRANSFERASE (*COMT*) COM A PERDA DE
IMPLANTES DENTÁRIOS**

THAIS MARIANA NEVES CHAVES

CURITIBA

2019

UNIVERSIDADE POSITIVO
MESTRADO PROFISSIONAL EM ODONTOLOGIA CLÍNICA

**ESTUDO PILOTO - AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE
POLIMORFISMOS GENÉTICOS NOS GENES DA PROTEÍNA
TRANSPORTADORA DE SEROTONINA (*5HTT*) E NO GENE DA
CATECOLAMINA METIL TRANSFERASE (*COMT*) COM A PERDA DE
IMPLANTES DENTÁRIOS**

THAIS MARIANA NEVES CHAVES

Dissertação apresentada à Universidade Positivo como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Odontologia Clínica pelo programa de Mestrado profissional em Odontologia Clínica .
Orientador: Prof Dr João Armando Brancher

CURITIBA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca da Universidade Positivo - Curitiba – PR
Elaborado pelo Bibliotecário Douglas Lenon da Silva (CRB-9/1892)

C512 Chaves, Thais Mariana Neves.

Estudo piloto : avaliação da associação entre polimorfismos genéticos nos genes da proteína transportadora de serotonina (5HTT) e no gene da catecolamina metil transferase (COMT) com a perda de implantes dentários / Thais Mariana Neves Chaves — Curitiba : Universidade Positivo, 2019.

40 f : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Positivo – Programa de Pós-Graduação em Odontologia, 2019.

Orientador: Prof. Dr. João Armando Brancher.

1. Odontologia. 2. Implantação dentária – Efeitos adversos. 3. Serotonina. 4. Doenças da boca. I. Brancher, João Armando. II. Título.

CDU 616.314-

089.843(043.3)



**UNIVERSIDADE
POSITIVO**

Programa de Mestrado Profissional em Odontologia Clínica

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de MESTRADO, em sessão pública realizada em 11 de março de 2019, considerou o(a) candidato(a) **Thais Mariana Neves Chaves** aprovado(a).

PROF. DR. JOÃO ARMANDO BRANCHER
Presidente/Orientador (a)

PROF^a. DR^a. MOIRA PEDROSO LEÃO
Examinador I

PROF^a. DR^a. MARILISA CARNEIRO LEÃO GABARDO
Examinador II

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho inicialmente aos meus pais, Ignácio e Sirlene, que não mediram esforços para me permitirem chegar onde estou hoje. Às minhas irmãs, Leticia e Luiza, que mesmo morando em outro estado também fizeram parte de todo este processo. São vocês os meus maiores fãs e apoiadores.

Dedico também à minha avó, Norma, que tanto me apoia e que na hora da necessidade sempre esteve disposta a me oferecer ajuda. Ao meu avô, Antônio, que foi ao encontro do ‘paizão’ lá no céu durante este período. Foi uma perda enorme que tivemos!

Agradeço por todos aqueles, sejam amigos ou familiares, que durante este período foram compreensivos diante das minhas ausências e períodos de instabilidade de humor. Obrigada de todo o meu coração por toda paciência e carinho que recebi de vocês. Sou e serei eternamente grata por ter vocês presentes em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Meu primeiro agradecimento vai a DEUS, por ter me concedido a vida e por me permitir ter todas as condições necessárias para estar vivendo meus sonhos e cada dia mais obtendo novas conquistas. Obrigada meu DEUS por me permitir ser merecedora de tudo isto.

Agradeço a todos os meus professores, desde as primeiras fases escolares até os presentes neste momento. Muitos de vocês foram minha referência.

Agradeço em especial ao meu orientador João Armando Brancher por não medir esforços em auxiliar durante todo processo do Mestrado.

Agradeço aos meus amigos e colegas de Mestrado, em especial à Drielle Gontarz, minha companhia dia a dia, você é incrível! Já estou sentindo saudade.

Agradeço aos melhores amigos por todo apoio e carinho. Renata Wendling, obrigada por ser minha ouvinte e melhor amiga!

Aos meus amores, meus amigos de vida não acadêmica e irmãos de alma, obrigada a cada um por todo o carinho, paciência e apoio.

À minha vó querida que amo tanto.

Às minhas irmãs que muitas vezes aguentaram meus dias de mau humor.

Mais uma vez lembro-me de vocês pai e mãe, que várias vezes abdicaram de coisas para nos proporcionarem o melhor. Mãe! Para você um agradecimento especial! Sem você NADA disso estaria se tornando real. Obrigada, por todo esforço e investimento que fez e faz em mim. Meu amor por você é infinito!

EPÍGRAFE

É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota.”

(Theodore Roosevelt)

Chaves TMN. Estudo da Associação Entre Polimorfismos Genéticos nos Genes da Proteína Transportadora De Serotonina (*5HTT*) e no Gene da Catecolamina Metil Transferase (*COMT*) com a Perda de Implantes Dentários. [Dissertação mestrado em odontologia clínica]. Curitiba: Universidade Positivo; 2019.

RESUMO

A perda de dentes devido a doenças bucais ou traumatismos afetam decisivamente a fisiologia oral, a harmonia facial, a personalidade e o comportamento social dos indivíduos, comprometendo a qualidade de vida dos mesmos. Uma solução é a reposição de elementos dentários ausentes por meio de implantes odontológicos. Mesmo sendo um tratamento com muita tecnologia e estudo envolvido, por algumas vezes podem ocorrer casos com prognósticos desfavoráveis. No que diz respeito à genética, modificações simples do DNA, conhecidas como polimorfismos, que vêm sendo apontadas como fatores protegem ou aumentam o risco de um indivíduo ao desenvolvimento de uma determinada condição sistêmica. O intuito desta pesquisa foi investigar dois genes específicos *5HTT* e *COMT* na influência para falhas de implantes e também análise da associação de polimorfismos rs3813034 e rs1042173 no gene *5HTT* e polimorfismo rs4818 e rs174675 no gene *COMT*, com as falhas.

Participaram pacientes atendidos no curso de especialização em implantodontia da Universidade Positivo- Curitiba PR. Inicialmente um único avaliador realizou o exame clínico e a coleta de dados dos paciente. Neste momento foram realizadas as coletas de células para estudo genético buscando correlacionar polimorfismos genéticos associados à perda dos implantes. Os dados obtidos foram catalogados e submetidos à análise estatística descritiva e inferencial utilizando os programas SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) e o STATA (Stata Corporation, college station, Tex, US).

Resultados demonstraram que o alelo C dominante foi mais presente no grupo que não foi afetado pela perda do implante dentário ($p = 0,01$) e sugere desempenhar um papel protetor contra a perda de implantes. Os demais alelos dos polimorfismos testados, tanto no modelo dominante quanto no recessivo, não pareceram estar associados à referida perda. Foi possível concluir que houve associação entre o polimorfismo rs174675 no gene catecolamina metiltransferase (*COMT*) e a perda de implantes dentários. Neste mesmo polimorfismo, sugere-se que o alelo C desempenha um papel protetor contra a perda de implantes dentários.

Palavras chaves: Implantação dentária; DNA; polimorfismo genético.

Chaves TMN. Study of the Association Between Genetic Polymorphisms in Serotonin Carrier Protein Gene (*5HTT*) and Catecholamine Methyl Transferase Gene (*COMT*) with Loss of Dental Implants. [Dissertação mestrado em odontologia clínica]. Curitiba: Universidade Positivo; 2019.

ABSTRACT

The loss of teeth due to oral diseases or traumatism decisively affect oral physiology, facial harmony, personality and social behavior of individuals, compromising their quality of life. One solution is the replacement of missing dental elements through dental implants. Although it is a treatment with a lot of technology and study involved, sometimes with unfavorable prognoses can occur. Regarding genetics, simple modifications of the DNA, known as polymorphisms, that have been pointed out as factors protect or increase the risk of an individual to the development of a certain systemic condition. The aim of this research was to investigate two specific *5HTT* and *COMT* genes in the influence for implant failures and also analysis of the association of polymorphisms rs3813034 and rs1042173 on the *5HTT* gene and polymorphism rs4818 and rs174675 on the *COMT* gene with the flaws.

Participants attended the course of specialization in implant dentistry at the University Positivo-Curitiba PR. Initially a single evaluator performed the clinical examination and the data collection of the patients. At this moment, the collections of cells for genetic study were carried out to correlate genetic polymorphisms associated to the loss of the implants. The data were cataloged and submitted to descriptive and inferential statistical analysis using SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) and STATA (Stata Corporation, college station, Tex, US).

Results showed that the dominant C allele was more present in the group that was unaffected by loss of dental implant ($p = 0.01$) and suggests to play a protective role against the loss of implants. Other alleles of the polymorphisms tested in either the model dominant and recessive, did not appear to be associated with such loss. It was possible to conclude that there was an association between the rs174675 polymorphism in the catecholamine methyltransferase (*COMT*) gene and the loss of dental implants. In this same polymorphism, it is suggested that the C allele plays a protective role against the loss of dental implants.

Keywords: Dental implantation; DNA; polymorphism genetic.

SUMÁRIO

	Lista de ilustrações	vii
	Lista de tabelas	viii
1	INTRODUÇÃO- REVISÃO DE LITERATURA	1
1.1	Etiologia da perda de implantes	3
1.1.1	Fatores exógenos	3
1.1.2	Fatores endógenos	4
1.2	GENES DO ESTUDO	5
1.2.1	Proteína transportadora de serotonina -5HTT	6
1.2.2	Catecolamina metil transferase - COMT	6
2	JUSTIFICATIVA	8
3	OBJETIVO	9
4	MATERIAL E MÉTODOS	10
4.1	Desenho de estudo	10
4.2	Aspetos éticos	10
4.3	Seleção de participantes	10
4.4	Exame clínico	10
4.5	Citologia esfoliativa da mucosa bucal	11
4.6	Genotipagem	12
4.7	Análise estatística	12
5	RESULTADOS	13
	ARTIGO	14
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
7	CONCLUSÃO	20
8	REFERÊNCIAS	21
9	ANEXOS	26
	Apêndices	28

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Representação esquemática de um polimorfismo	5
Figura 2	Protocolo de coleta e purificação do DNA.	11

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Genotype and allelic distribution according to phenotype...	18
Tabela 2	Genotypic analysis of polymorphisms in dominant (Dom) ...	18
Tabela 3	Dados principais dos pacientes com perdas de implantes	26
Tabela 4	Dados principais dos pacientes sem perdas de implantes	26

1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DE LITERATURA

No Brasil a perda de dentes ainda é um problema muito prevalente. Dados do último levantamento epidemiológico nacional revelam que a perda dentária em decorrência de traumas, cárie, doença periodontal e outros, acomete grande parte da população brasileira (SB Brasil, 2012). Cerca de 16 milhões de brasileiros não possuem mais nenhum dente em boca (IBGE - Ministério da Saúde 2018). Hoje a população que possui o maior índice de perdas dentárias com maior necessidade de reabilitações dentárias por meio de próteses são os idosos com idades entre 65 e 74 anos (Azevedo et al, 2017).

As consequências do edentulismo variam entre mudanças na saúde física e mental, uma vez que a falta de dentes pode comprometer seriamente a saúde sistêmica dos indivíduos e tem impacto negativo sobre a autoestima e sobre a qualidade de vida. Na população acometida, são frequentes as alterações comportamentais que vão desde esconder do sorriso até situações mais graves com comprometimento psicológico, que pode afetar decisivamente o convívio social (Miguel *et al.*, 2014), encontramos na literatura também relatos de casos de esquizofrenia, paranoia e algumas síndromes neuróticas (Smith, 1999).

Diante do quadro atual de saúde bucal da população, a substituição de elementos dentários perdidos por meio de tratamentos como instalação de implantes, é considerada, na atualidade, uma maneira rápida, prática e adequada para devolver tanto a questão estética quanto função odontológica para os indivíduos. A implantodontia tornou-se uma especialidade da Odontologia muito procurada pelos pacientes para o restabelecimento da condição bucal adequada.

Neste cenário de elevada procura por implantes é importante considerar que o sucesso do implante depende de vários fatores, muitos deles relacionados especificamente ao próprio indivíduo (Zavanelli. *et al.*, 2011).

Para um implante ser considerado bem-sucedido, o mesmo precisa estar osseointegrado, isto é, permanecer imóvel no sítio de instalação, sem imagens radiolúcidas na região periimplantar e que com ausência de sinais e sintomas (Smith e Zarb, 1989). Segundo Branemark, a osseointegração define-se como uma conexão direta estrutural e funcional entre o osso vivo ordenado e a superfície de um implante submetido à carga funcional. A criação e a manutenção da osseointegração, portanto, depende das capacidades de cicatrização, reparação e remodelação dos tecidos. Um implante

osseointegrado é análogo a um dente anquilosado não reabsorvido (Branemark *et al.*, 1987)

O processo de osseointegração ocorre em três etapas: a primeira denominada osseocondução ocorre a junção e a migração de células osteogênicas para a superfície da peça do implante. Esse fenômeno ocorre durante o processo de remodelação óssea, quando uma população de células perivasculares (osteogênicas) migra dos vasos sanguíneos neoformados para a superfície óssea deixada pelos osteoclastos.

Durante esta fase de migração, as células passam por processos de diferenciação e tornam-se ativas passando a depositar matriz óssea na superfície do implante. (Davies J., 1998,2003). A segunda e a terceira etapas denominadas formação óssea e remodelação óssea, seguem da seguinte maneira : o tecido ósseo é composto por uma matriz extracelular mineralizada de colágeno e contém osteócitos em sua estrutura. No entanto, os osteoblastos, antes de sua completa diferenciação, elaboram uma matriz extracelular mineralizada que não contém colágeno. Essa matriz foi chamada de “linha cementante” (em inglês: “cement line”) por Von Ebner em 1875. A linha cementante (mineralizada e sem colágeno) ocupa a interface que está constantemente sendo criada entre o osso “antigo” (reabsorvido) e o tecido ósseo neoformado, no processo natural de remodelação óssea que ocorre durante a vida de um indivíduo. As células osteogênicas que formam a linha cementante inicialmente secretam proteínas não colagenosas no espaço extracelular.

Essas proteínas, antes de serem mineralizadas, espalham-se por irregularidades e retenções presentes na superfície sobre a qual elas foram depositadas. As fibras colágenas ficam aderidas a essa linha cementante que forma uma interface entre o osso “antigo” e o osso neoformado, como Von Ebner havia suposto. A mesma condição ocorre na superfície de um implante que apresenta retenções em sua topografia e uma vez mineralizada, a linha cementante ficará fortemente aderida a essa superfície. Esse fenômeno é conhecido como adesão óssea, ou em inglês “bone bonding” (Davies, 2007)(Mendes *et al.*, 2007).

Após um procedimento cirúrgico um organismo, em condições normais, desencadeia um processo inflamatório no qual uma cascata de mediadores promove alterações circulatórias, seguida por uma fase de regeneração na qual o tecido ósseo será formado. Caso não exista nenhuma alteração durante este processo, o implante se osseointegra e o tratamento segue sem intercorrências.

1.1. Etiologia da Perda de Implantes Dentários

Segundo dados publicados pelo Conselho Federal de Odontologia um levantamento da Associação Brasileira da Indústria Médica, Odontológica e Hospitalar (Abimo), no Brasil, cerca de 800 mil implantes e 2,4 milhões de componentes de próteses dentárias são instalados por ano no país. Metanálise realizada por Pye e colaboradores(2009), concluiu que a taxa de falha de implantes há 10 anos encontra-se na taxa de 7,7%. A maior parte das falhas ocorre em fase inicial, tendo sido constatado que a sua prevalência estaria entre os 1,5% e os 2,1% (Olate . *et al.*, 2009).

Estudos demonstram que diversos fatores podem estar associados à perda de implantes. Esses fatores podem ser classificados de duas maneiras diferentes: fatores exógenos, relacionados principalmente à habilidade do cirurgião-dentista ou ao biomaterial, e fatores endógenos, que estão relacionados ao indivíduo (Askary, 1999; Pinto., 2000).

As falhas não são muito comuns na maioria dos casos no dia a dia clínico, mas tendem a aumentar naqueles casos onde os pacientes apresentam doenças sistêmicas. Ao ser planejado um caso deve-se sempre levar em consideração fatores como: escolha da técnica, análise de anatomia do pacientes e a oclusão com, um estudo e planejamento cauteloso para oferecer o melhor resultado no tratamento (Martin J.,2017).

1.1.1. Fatores exógenos

Os fatores exógenos são, por definição, independentes do hospedeiro, neste caso relacionados principalmente com a habilidade do operador e que envolvem conhecimento científico, experiência e domínio da técnica. Além disso, podem existir interferências dos biomateriais utilizados. Dos fatores relacionados com o operador, a inexperiência do cirurgião parece ser a principal causa de insucesso dos implantes (Esposito *et al.*, 1998; McDermott ., 2003; Chrcanovic *et al.*, 2016), porém a escolha inadequada da técnica cirúrgica também pode influenciar (Esposito *et al.*, 1999; Chrcanovic *et al.*, 2014).

Em relação aos fatores relacionados com os implantes utilizados, existem evidências de que implantes de maior diâmetro apresentam taxas de sobrevivência mais elevadas (Chrcanovic *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2015). Provavelmente isto se deve ao fato de que implantes mais largos têm uma maior superfície de contato ósseo, e assim há uma

melhor distribuição das forças em comparação com implantes de menores dimensões. Em termos biológicos, um aumento na rugosidade da superfície do implante está relacionado com uma melhor resposta das células ósseas, e assim um melhor processo de osseointegração em comparação com superfícies usinadas (Lee *et al.*, 2015).

Os fatores exógenos também podem ser reconhecidos como fatores ambientais. Esses fatores podem gerar modificações no padrão de “liga e desliga” dos genes durante a divisão celular. Neste caso entende-se que o ambiente no qual o indivíduo está inserido pode contribuir para o desenvolvimento de condições diversas. São exemplos de fatores ambientais: alimentação, poluição, utilização de drogas (Vários casos de reações adversas ocorrem na cavidade bucal em decorrência do uso de medicamentos (Loureiro *et al.*, 2004; Ribeiro *et al.*, 2012), sedentarismo, entre outros. Os dentes e a cavidade oral podem ser, e são, fortemente influenciadas por fatores ambientais (Consolaro., 2009).

1.1.2. Fatores endógenos

Entre os fatores endógenos, pacientes que possuem doenças sistêmicas, tais como osteoporose, doenças cardiovasculares, diabetes, hipotireoidismo e o hábito de fumar podem apresentar taxa de sobrevivência dos implantes alterada. Como foi mencionada anteriormente, a etiologia da perda dos implantes é multifatorial, mas presume-se que os fatores endógenos possam ter um peso maior do que anteriormente se supunha (Takamiya *et al.*, 2014).

Como os fatores endógenos são muito peculiares, pesquisadores e clínicos vêm buscando associar a perda de dentes e de implantes dentários com a genética dos indivíduos e, os primeiros genes candidatos para esses estudos são genes envolvidos no reparo ósseo (Moreno Uribe *et al.*, 2015) e na mediação da resposta inflamatória (Meloto *et al.*, 2008). Existem cerca de 1400 genes relacionados ao metabolismo de fibras de colágeno e que participam da resposta inflamatória e neoformação óssea (Menegatto., 2009). Estudos têm demonstrado que metaloproteinases (MMP) (Teronen *et al.*, 1997; Aboyoussef *et al.*, 1998; Kerrigan *et al.*, 2000) e citocinas (Kao *et al.*, 1995; Curtis *et al.*, 1997; Panagakos *et al.*, 1996, Salcetti *et al.*, 1997; Schierano *et al.*, 2000) presentes no fluido sulcular periimplantar parecem ter um importante papel na patogênese da perda de implantes, o que fortalece a ideia de que estes genes também são fortes candidatos a estudos.

No que diz respeito à genética, existem modificações simples do DNA, conhecidas como polimorfismos, que vêm sendo apontadas como fatores que protegem ou aumentam o risco de um indivíduo a desenvolver uma determinada condição sistêmica. Polimorfismos são variações de bases nitrogenadas que podem afetar mais de 1% da população, ocorre quando surge uma simples troca de nucleotídeos, podendo também ser representado por deleções ou inserções de base (Thompson *et al.*, 1991).

Na figura 1 é possível ter conhecimento de forma simples como ocorre este fenômeno.

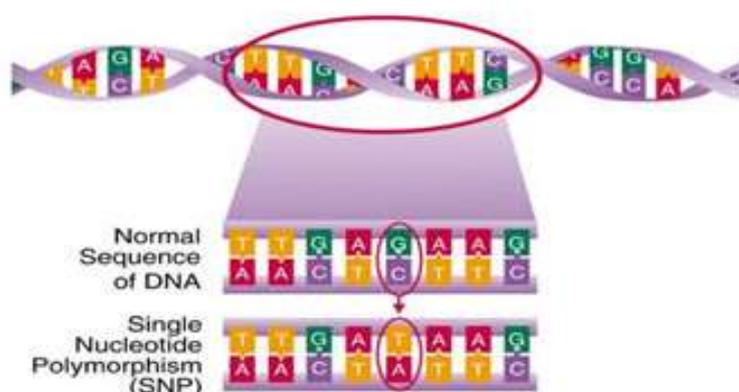


Figura 1. Representação esquemática de um polimorfismo. A troca da letra G pela letra T é considerada um polimorfismo. Conseqüentemente, a base complementar C, também muda. Nesta figura a sequência GC mudou para TA.

Fonte: <http://www.nutrigenetica.it>

1.2. Genes do estudo

Duas revisões sistemáticas de literatura sugerem que genes envolvidos na percepção do estímulo doloroso (Meloto *et al.*, 2011, Mladenovicet *et al.*, 2016), ansiedade e estresse (Gottschalk , Domschke, 2017) podem contribuir para o aparecimento de alterações bucais e favorecem a perda de implantes dentários. Entre estes genes estão o gene da proteína transportadora de serotonina, o 5HTT e o gene da catecolamina metil transferase, o COMT.

Como dito anteriormente, ambos foram previamente estudados porém , não há ainda estudos realizando a associação dos mesmos com as perdas de implantes dentários.

1.2.1. Proteína transportadora de serotonina (5HTT)

O gene que codifica a 5HTT está localizado no cromossomo 17 (17q.11.1-q12) e tem sido associado a uma série de condições que envolvem dor e estresse (Szilagyi *et al.*, 2006; Lindstedt *et al.*, 2011). A serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HTT) é um neurotransmissor do sistema nervoso central e periférico. Após a liberação, 5-HTT é ativamente removida dos espaços sinápticos, esse transportador cerebral parece ser o principal local de ação de muitos antidepressivos tricíclicos como a imipramina, e podem mediar os efeitos comportamentais e / ou tóxicos da cocaína e das anfetaminas. Após a liberação da serotonina nas sinapses cerebrais, ela é absorvida pelo neurônio pré-sináptico pela 5HTT, que assim termina as ações sinápticas da serotonina e a recicla no *pool* de neurotransmissores (Ramamoorthy *et al.*, 1993).

Vários são os estudos utilizando o 5HTT como gene de escolha. Em estudo prospectivo-longitudinal, testes buscaram entender o porquê experiências estressantes levaram algumas pessoas à depressão, e avaliaram que um polimorfismo funcional na região promotora do gene transportador de serotonina foi encontrado e podendo gerar influência em eventos estressantes na depressão (Caspi *et al.*, 2003). Feinn *et al.*, (2005), realizaram uma metanálise da associação do polimorfismo do promotor do transportador funcional da serotonina com a dependência do álcool. Marziniak *et al.*, (2005) encontraram associação entre polimorfismos neste gene e enxaqueca. Ozaki *et al.*, (2003) descreveram a associação entre um polimorfismo do transportador de serotonina e transtorno obsessivo-compulsivo e alguns outros “transtornos relacionados à serotonina” em duas famílias não relacionadas.

1.2.2 Catecolamina-o-Metiltransferase (COMT)

O gene da catecolamina-o-metiltransferase (COMT) está localizado no cromossomo 22 (22q11.21) (figura 2), e é um dos genes envolvidos na resposta inflamatória, distúrbios de humor e em situações que desencadeiam dor (Meloto *et al.*, 2011).

A catecolamina-o-metiltransferase é uma enzima responsável por metabolizar derivados de catecolaminas, que são neurotransmissores associados à propagação do

impulso nervoso. Mudanças no gene têm sido relacionadas com condição persistentes de dor (Torpy *et al.*, 2000). A função da enzima *COMT* é a degradação da dopamina, um neurotransmissor cerebral que intervém no processo cognitivo, em uma região do cérebro chamada córtex pré-frontal. Um polimorfismo funcional no gene *COMT* afeta a regulação de dopamina. Além de seu papel no metabolismo de substâncias endógenas, *COMT* é importante no metabolismo de drogas utilizadas no tratamento da hipertensão, asma e doença de Parkinson. No sangue, *COMT* é encontrada principalmente nos eritrócitos e nos leucócitos exibe baixa atividade.

Karayiorgou *et al.* (1999) encontram uma associação entre transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e *COMT*. O genótipo homozigótico de baixa atividade do gene *COMT* foi associado ao risco de TOC em homens. *COMT* também foi apontado como um forte candidato a suscetibilidade à esquizofrenia, devido a influência de *COMT* no metabolismo da dopamina e à localização do gene.

2. JUSTIFICATIVA

Tendo em vista a importância da área da implantodontia para reabilitação de pacientes, e diante de um amplo cenário, da etiologia multifatorial da perda de implantes dentários, constatamos que há escassez de estudos e pesquisas da área da genética associada à implantodontia. Esta pesquisa surge como contribuição para a elucidação de pontos ainda não claros e que levam pacientes a apresentarem resultados insatisfatórios e/ou inesperados durante uma reabilitação por meio de implantes.

3. OBJETIVO

O objetivo geral deste estudo foi investigar alterações genéticas nos genes *5HTT* e *COMT* associadas à perda de implantes dentários.

Objetivos Específicos

- Investigar a associação entre polimorfismos rs3813034 e rs1042173 no gene *5HTT* com a perda de implantes dentários.
- Investigar a associação entre polimorfismo rs4818 e rs174675 no gene *COMT* com perdas de implantes dentários.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Desenho de estudo

Esse estudo transversal foi conduzido com pacientes atendidos na Clínica de Especialização em Implantodontia da Universidade Positivo/Curitiba –PR, entre os anos de 2012 a 2018. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa (Apêndice 1). Estima-se que neste período mais de 2000 indivíduos tenham acessado o serviço e instalaram implantes dentários. Destes, aproximadamente 90 indivíduos procuraram o serviço por sofrerem perda dos implantes, os quais foram contatados via telefone e receberam informações sobre o estudo e foram convidados a participar da pesquisa.

4.2 Aspectos Éticos

No total, 19 pacientes aceitaram participar. Os mesmos formaram o grupo controle (n=10) indivíduos que instalaram implante, porém não o perderam, e os outros (n=9) fazendo parte do grupo de estudo, os que perderam implantes. Após concordarem em participar da pesquisa, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndices 2 e 3).

4.3. Seleção dos Participantes

Do total de 90 pacientes, 19 que aceitaram participar, estes formaram um grupo de indivíduos cujas idades variaram entre 25-70 anos. Depois de informados sobre a pesquisa e com os Termos assinados, deu-se início à coleta de dados foi iniciada, os mesmos responderam a um questionário (Apêndice 4).

4.4 Exames clínicos

O exame clínico foi composto de um exame extra e intra bucal. Foi avaliado, especificamente, o local onde ocorreu/ocorreram às perdas de implantes, questões periodontais e hábitos teratogênicos. Os dados obtidos foram registrados em ficha própria

de cada um dos pacientes participantes, os dados bases para pesquisa estão contidas nas tabelas 3 e 4. As análises e coletas foram realizadas por apenas um pesquisador devidamente treinado para evitar viés. Não houve taxa de recusa à coleta.

4.5 Citologia esfoliativa da mucosa bucal

A amostra das células bucais epiteliais foi obtida de acordo com (Trevilatto e Line, 2000). Os pacientes realizaram enxague por 1 minuto, com 5 ml de solução de glicose 3%. Em seguida, a mucosa bucal foi raspada com uma espátula de madeira esterilizada e o material coletado foi depositado em um tubo Falcon e armazenado em embalagem resfriada.

As células bucais epiteliais foram sedimentadas por centrifugação a uma velocidade de 2000 rpm por 10 minutos para separar o *pellet* de células que se despregam da mucosa bucal do sobrenadante (saliva + glicose 3%). O sobrenadante foi descartado e as células sedimentadas resuspensas em 1.300 mL de tampão de extração [10 mM Tris-HCl (pH 7.8), 5 mM EDTA, 0.5 % SDS].

Na sequência 10 μ L proteinase K (20 mg/mL) foram adicionados à solução e os frascos permaneceram mais de 12 horas em banho Maria a 65°C. O DNA foi purificado pela adição de acetato de amônio 10 M, precipitado com isopropanol e ressuspensão com 50 μ L Tris 10/mM (pH 7.6) and EDTA 1 mM (Aidar e Line, 2007).

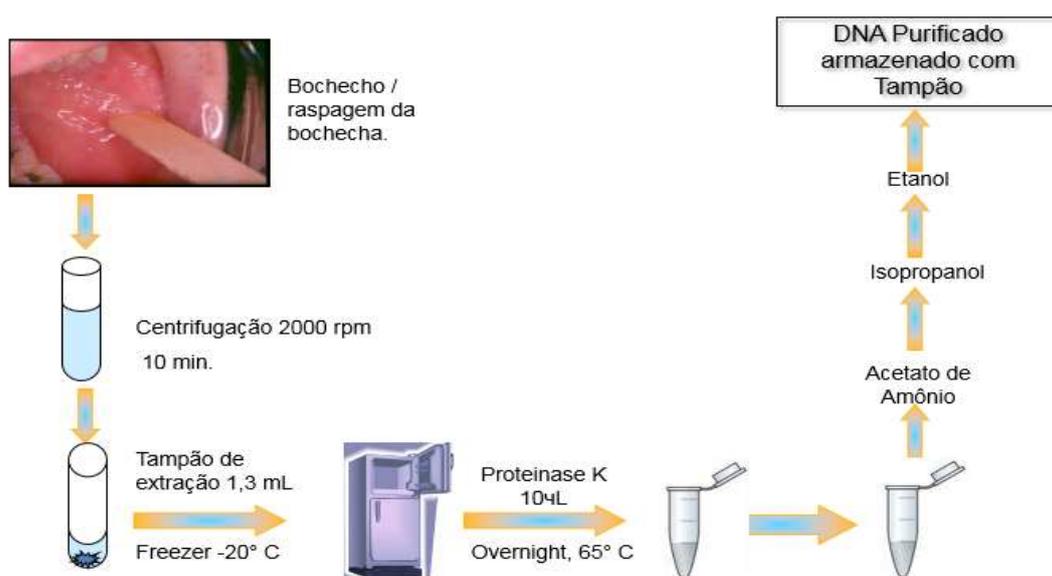


Figura 2. Protocolo de coleta e purificação do DNA.

4.6. Genotipagem do DNA

O DNA extraído foi analisado para os polimorfismos genéticos no gene *COMT* e *5HTT* por meio da genotipagem em reação em cadeia da polimerase (Real Time PCR) usando tecnologia Taqman (Agilent Technologies, Stratgene Mx3005P).

4.7 Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando os programas Epi info 7.2.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) e o STATA (Stata Corporation, college station, US).

5. RESULTADOS

Um total de 19 pacientes foram genotipados para avaliação da associação entre polimorfismos e perdas de implante. No gene *COMT* o rs4818 não apresentou associação com perda de implantes, porém o rs174675 apresentou associação positiva para interferência na perda de implantes ($p = 0,00$). Esse mesmo polimorfismo também teve associação no modelo dominante ($p = 0,01$). Os polimorfismos rs1042173 e rs3813034 no gene *5HTT* não apresentaram associação significativa com a perda de implantes ($p > 0,05$).

Resultados demonstraram que o alelo C dominante foi mais presente no grupo que não foi afetado pela perda do implante dentário ($p = 0,01$) e pareceu desempenhar um papel protetor contra a perda de implantes. Os demais alelos dos demais polimorfismos testados, tanto no modelo dominante quanto no recessivo, não parecem estar associados à perda.

ARTIGO

*Esta pesquisa foi submetida e aceita para publicação no Iranian Journal of Public Health no formato de short communication.

Genetic polymorphisms in serotonin transporter (*5HTT*) and catechol-O-methyltransferase (*COMT*) on dental implant loss – Pilot Project

Thais Mariana Neves Chaves¹, Paula Cruz Porto Spada¹, Michelle Nascimento Meger¹, Marilisa Carneiro Leão Gabardo¹, João César Zielak¹, Tatiana Miranda Deliberador¹, *João Armando Brancher¹

1. School of Health Sciences, Universidade Positivo, Curitiba, Brazil

*Corresponding Author: Email: brancher.a@gmail.com

Dear Editor-in-Chief

In Brazil, the National Oral Health Survey revealed that tooth loss is still a very prevalent problem (1). Obviously, the negative impact on the quality of life of people with missing teeth is very great, triggering problems that affect their social behavior, so the substitution of lost dental elements by dental implants is considered a suitable way to return both aesthetics and physiology to these individuals. Despite the success of dental rehabilitation with dental implants, there are still cases of failure (2). Several factors may be associated with the dental implant loss, among them are the environmental factors and individual characteristics of each person, in this case, genetic factors gain importance.

Unsurprisingly genes associated with bone metabolism are among the candidate genes to be studied in cases of dental implant loss (3), but now it is assumed that genes associated with stress and anxiety may also contribute to this condition. In this case, genes like the catechol-O-methyltransferase (*COMT*) and serotonin transporter protein (*5HTT*) are candidates to be studied. Although *COMT* and *5HTT* have been previously studied and associated with painful conditions, stress and anxiety in adult populations, as far as we know, there are no studies associating these genes with dental implant loss. So, the overall objective of this study is to investigate whether genetic polymorphisms in the *COMT* and *5HTT* are associated with dental implant loss.

This pilot project was conducted 19 subjects. Implant loss was assessed by clinical and radiological examination. Genomic DNA for molecular analysis was extracted from buccal cells (4). Genetic polymorphisms in *COMT* (rs4818 and rs174675) and *5HTT* (rs3813034 and rs1042173) were genotyped by real time polymerase chain reactions using the TaqMan assay. The polymorphisms were selected based on allele frequency. Genotype, allelic distributions in dominant and recessive models were analyzed using the Epi Info 7.2. From 19 subjects evaluated, 10 were affected by dental implant loss.

Table 1 summarize the genotype and allele distributions found in unaffected and affected individuals. There was an association between dental implant loss and rs174675 ($p=0.00$). This same polymorphism also had an association in the dominant model ($p=0.01$). In the other polymorphisms there were no significant differences between the affected and unaffected individuals ($p>0.05$). We also investigated the possible association with specific alleles of the polymorphisms tested in dominant and recessive models (Table 2). The allele C of rs174675 in the dominant model was more present in the group that was not affected by dental implant loss ($p =0.01$) and appears to play a protective role against loss of implants. The other alleles of the other polymorphisms tested, both in the dominant model and in the recessive model, do not seem to be associated with the of implant loss.

Previous study investigate and found association between genetics polymorphisms and dental implant loss point to genetic factor that contribute to this condition. In the present study, despite its limitations, the investigation of these two genes was related to some evidence that *COMT* could contribute to dental implant loss etiology. In fact, to the best of our knowledge, this is the first research that investigates if genetic polymorphisms in *COMT* and *5HTT* are associated with dental implant loss.

Acknowledgements

The authors declare that there is no conflict of interests.

References

1. Brazil, Oral Health Brazil Project (2010). Main Results. Brasília: National Coordination of Oral Health. 51p. http://www.dab.saude.gov.br/CNSB/sbbrasil/arquivos/projeto_sb2010_relatorio_final.pdf.
2. Levin L, Ofec R, Grossmann Y, Anner R (2011). Periodontal disease as a risk for dental implant failure over time: A long-term Historical cohort study. *J Clin Periodontol*, 38:732–737.
3. Broker RC, Doetzer AD, de Souza CM, Alvim-Pereira F, Alvim-Pereira CC, Trevilatto PC (2018). Clinical aspects and polymorphisms in the LTA, TNFA, LTB genes and association with dental implant loss. *Clin Implant Dent Relat Res*, doi: 10.1111/cid.12677. [Epub ahead of print]
4. Küchler EC, Tannure PN, Falagan-Lotsch P, Lopes TS, Granjeiro JM, Amorim LM (2012). Buccal cells DNA extraction to obtain high quality human genomic DNA suitable for polymorphism genotyping by PCR-RFLP and Real-Time PCR. *Jf Appl Oral Sci*, 20:467-471.

Table 1. Genotype and allelic distribution according to phenotype in the subjects evaluated.

Gene	rs#	Groups	Genotype n (%)			p-value	Allele		p-value
Lost Implants									
<i>COMT</i>	4818		CC	CG	GG	0.25	C	G	0.94
		Unaffected	3(33.3)	5(55.6)	1(11.1)		11(61.1)	7(38.9)	
		Affected	5(50.0)	2(20.0)	3(30.0)		12(60.0)	8(40.0)	
	174675		CC	CT	TT	0.00	C	T	0.50
		Unaffected	2(22.2)	7(77.8)	0(0.0)		11(61.1)	7(38.9)	
		Affected	4(44.4)	1(11.1)	4(44.4)		9(50.0)	9(50.0)	
<i>5HTT</i>	104217 3		GG	GT	TT	0.82	G	T	0.58
		Unaffected	5(62.5)	1(12.5)	2(25.0)		11(68.7)	5(31.3)	
		Affected	5(50.0)	2(20.0)	3(30.0)		12(60.0)	8(40.0)	
	381303 4		AA	AC	CC	0.84	A	C	0.73
		Unaffected	4(44.4)	3(33.3)	2(22.3)		11(61.1)	7(38.9)	
		Affected	3(33.3)	4(44.4)	2(22.3)		10(55.5)	8(44.6)	

Table 2. Genotypic analysis of polymorphisms in dominant (Dom) and recessive (Rec) models.

Gene	#rs	Groups	Genotype n (%)		p-value	
<i>COMT</i>	4818 (Dom C)		CC + CG	GG	0.31	
		Unaffected	8 (88.9%)	1 (11.1%)		
		Affected	7 (70.0%)	3 (30.0%)		
			CG + GG	CC		0.46
		Unaffected	6 (66.7%)	3 (33.3%)		
		Affected	5 (50.0%)	5 (50.0%)		
	174675 (Dom C)		CC + CT	TT	0.01	
		Unaffected	9 (100.0%)	0 (0.0%)		
		Affected	5 (50.0%)	5 (50.0%)		
			TT + CT	CC		0.31
	Unaffected	7 (77.8%)	2 (22.2%)			
	Affected	5 (55.6%)	4 (44.4%)			
<i>5HTT</i>	1042173 (Dom G)		GG + GT	GG	0.81	
		Unaffected	6 (75.0%)	2 (25.0%)		
		Affected	7 (70.0%)	3(30.0%)		
			TT + GT	GG		0.85
		Unaffected	3 (37.5%)	5 (62.5%)		
		Affected	5 (50.0%)	5(50.0%)		
	3813034 (Dom A)		AA + AC	CC	0.70	
		Unaffected	7 (77.8%)	2 (22.2%)		
		Affected	7 (70.0%)	3(30.0%)		
			CC + AC	AA		0.62
	Unaffected	5 (55.5%)	5 (44.5%)			
	Affected	6 (66.7%)	5 (33.3%)			

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A perda de implantes dentários é uma condição multifatorial e, quando ocorre, representa um problema importante tanto do ponto de vista do profissional que realizou o procedimento quanto do ponto de vista do paciente. Pelo fato de ser uma condição multifatorial, é difícil estimar o peso de cada fator na etiologia da perda. Em linhas gerais, a literatura mostra que a maioria dos casos de falhas ocorre em virtude de comprometimento sistêmico dos pacientes, anatomia e oclusão dentária, tabagismo, doença periodontal e, em alguns casos, por falta de habilidade técnica do profissional.

Recentemente outro componente, o genético, vem assumindo papel relevante na explicação da perda de implantes. Nesse sentido, o objetivo desta pesquisa foi investigar se 5HTT e COMT estão associados com a perda de implantes dentários. Os resultados obtidos permitiram concluir que, apesar do número reduzido de pacientes avaliados, um dos quatro polimorfismos genéticos estudados está associado com essa condição. Esses resultados preliminares podem ser interpretados de diferentes maneiras: i. é possível sugerir que tal associação efetivamente existe; ii representa um resultado falso negativo em virtude do pequeno número de participantes. Sendo assim, estudos futuros deverão ser realizados com amostras populacionais maiores para confirmar essa associação.

Do ponto de vista clínico, em um futuro próximo, pacientes que buscam tratamento poderão ser informados a respeito da predisposição genética à perda do implante, auxiliando na tomada de decisão tanto do profissional quanto do paciente. A partir do momento em que o paciente e profissional sabem da probabilidade de perda, o planejamento do caso e resolução do mesmo podem ser realizados de maneira mais cautelosa e consciente.

6. CONCLUSÃO

Após análise dos dados foi possível concluir que existe associação entre o polimorfismo rs174675 no gene COMT e a perda de implantes dentários e que o alelo C desempenha um papel protetor contra essa condição

8. REFERÊNCIAS

1. Aboyoussef H, Carter C, Jandinski JJ, Panagakos FS. Detection of prostaglandin E2 and matrix metalloproteinases in implant crevicular fluid. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998; 13: 689-696.
2. Aidar, Marisi and LINE, Sergio Roberto Peres. A simple and cost-effective protocol for DNA isolation from buccal epithelial cells. *Braz. Dent. J.* 2007, vol.18, n.2, pp.148-152.
3. Askary AS, Meffert RM, Griffin T. Why do dental implants fail .Part I. *Implant Dent* 1999a,8;173-277
4. Azevedo J S, Azevedo MS, Oliveira LJC, Correa MB, Demarco FF. Uso e necessidade de prótese dentária em idosos brasileiros segundo a Pesquisa Nacional de Saúde Bucal (SBBrasil 2010): prevalências e fatores associados. *Cad. Saúde Pública* vol.33 no.8, 21, 2017.
5. Brazil, Oral Health Brazil Project (2010). Main Results. Brasília: National Coordination of Oral Health. http://www.dab.saude.gov.br/CNSB/sbbrasil/arquivos/projeto_sb2010_relatorio_final.pdf. 2010;p51.
6. Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T .Introducción a la Oseointegración. Prótesis Tejido-Integradas.La oseointegración em la Odontologia Clinica- Cap. I pág. 11-76, 1987
7. Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., Poulton, R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003.301: 386-389.
8. Chrcanovic B, Kisch J, Albrektsson T, Wennerberg A. Factors Influencing Early Dental Implant Failures. *Journal of Dental Research* 2016; Vol. 95(9) 995–1002.
9. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Periodontally compromised vs. periodontally healthy patients and dental implants: a systematic review and metaanalysis. *Journal of dentistry* 2014;42(12):1509-1527.
10. Consolaro A.O gene e a epigenética : as características dentarias e maxilares estão associadas com fatores ambientais ou os genes não comandam tudo. O detesminismo genético acabou?.*Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial* vol.14 no.6

11. Curtis DA, Kao R, Plesh O, Finzen F, Franz L. Crevicular fluid analysis around two failing dental implants: a clinical report. *J Prosthodont*. 1997; 6: 210-214. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017; 19(2): 159–168
12. Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont* 1998;11(5):391–401.
13. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ*. 2003;67(8):932–49.
14. Davies JE. Bone bonding at natural and biomaterial surfaces. *Biomaterials*. 2007;28(34):5058–67.
15. Esposito M, Hirsch J-M, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I) Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci* 1998; 106: 527–551.
16. Espósito M, Thomson P, Ericson LE, Lekholm U. Histopathologic observations on early oral implant failures. *Int J Maxillofac Implants*, 1999;14: 798-810.
17. Feinn, R., Nellissery, M., Kranzler, H. R. Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *Am. J. Med. Genet*. 2005;p79-84.
18. Gottschalk et al Domschke. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017 ;19(2): 159–168.
19. Kao RT, Curtis DA, Richards DW, Preble J. Increased interleukin-1 beta in the crevicular fluid of diseased implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1995; 10: 696-701.
20. Karayiorgou, M., Sobin, C., Blundell, M. L., Galke, B. L., Malinova, L., Goldberg, P., Ott, J., Gogos, J. A. Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiat*. 1999 45: 1178-1189.
21. Kerrigan JJ, Mansell JP, Sandy JR. Matrix turnover. *J Orthod*. 2000; 27(3): 227-33.
22. Lee C-T, Chen Y-W, Starr JR, Chuang S-K. Survival analysis of wide dental implant: systematic review and meta-analysis. *Clin. Oral Impl*. 2015; 1–14.
23. Lindstedt F, Berrebi J, Greayer E, Lonsdorf TB, Schalling M, Ingvar M, Kosek E.. Conditioned pain modulation is associated with common polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS One*. 2011;28;6(3):e18252.
24. Loureiro, S. C. C. et al. Efeitos adversos de medicamentos tópicos e sistêmicos na mucosa bucal. *Rev Bras Otorrinolaringol, Moema*, v.70, n.1, 106-11, jan./fev. 2004.

25. Martin, João Vítor Okuyama. Fatores para perda precoce de implantes dentários. 2017. 33 f. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017.
26. Marziniak, M., Mossner, R., Schmitt, A., Lesch, K. P., Sommer, C. A functional serotonin transporter gene polymorphism is associated with migraine with aura. *Neurology* 64: 157-159, 2005.
27. Mendes VC, Moineddin R, Davies JE. The effect of discrete calcium phosphate nanocrystals on bone-bonding to titanium surfaces. *Biomaterials*. 2007;28(32):4748–55.
28. McDermott N, Chuang S-K, Woo V, Dodson T. Complications of Dental Implants: Identification, Frequency, and Associated Risk Factors. *J Oral Maxillofac Implants*. 2003;18(6):848-55
29. Meloto CB, Ryzatti CM, Gomes AGF, Custodio W. Dental practice implications of systemic diseases affecting the elderly: a literature review. *Braz J Oral Sci*. 2008; 7(27):1691-9.
30. Meloto CB, Serrano PO, Ribeiro Dasilva MCR, Rizzatti-Barbosa C. Genomics and the new perspectives for temporomandibular disorders. *Arch Oral Biol*. 2011; 56: 1181-91.
31. Menegatto, C M. Influência da deficiência de vitamina D nos padrões de expressão genica durante a osseointegração. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Piracicaba, SP. 2009;p 95.
32. Miguel JAM, Palomares NB, Feu D. Life-quality of orthognathic surgery patients: the search for an integral diagnosis. *Dental press journal of orthodontics* 2014;19(1):123-37.
33. Mladenovic, Irena; Supic, Gordana; Kozomara, Ruzica; Dodic, Slobodan; Ivkovic, Nedeljka; Milicevic, Bojana; Simic, Ivana; Magic, Zvonko;. Genetic Polymorphisms of Catechol-O-Methyltransferase: Association with Temporomandibular Disorders and Postoperative Pain. *Journal of Oral & Facial Pain & Headache* . 2016, Vol. 30 Issue 4, p302-310.
34. Moreno Uribe ; S Miller . Genetics of the dentofacial variation in human malocclusion. *Orthod Craniofac Res*. 2015; 18(0 1): 91–99.
35. Olate S, Lyrio M, Moraes M, Mazzonetto R, Moreira R. Influence of Diameter and Length of Implant on Early Dental Implant Failure . *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Feb;68(2):414-9

36. Ozaki, N., Goldman, D., Kaye, W. H., Plotnicov, K., Greenberg, B. D., Lappalainen, J., Rudnick, G., Murphy, D. L. Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. *Molec. Psychiat.*2003;8: 933-936.
37. Panagakos FS, Aboyoussef H, Dondero R, Jandinski JJ. Detection and measurement of inflammatory cytokines in implant crevicular fluid: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996; 11: 794-799.
38. Pinto AVS, Muya JM, Ramalho AS, Wassal, T, PEREIRA LAV.Fatores de isco , complicações e fracassos na terapêutica com implantes osseointegrados.In Feller. Christa; Gorab, Riad, Atualização na clínica odontológica: módulos de atualização. Ed São Paulo: Artes Médicas 2000.p 133-216
39. Pye A, Lockhart D, Dawson M, Murray C, Smith A. A review of dental implants and infection. *Journal of Hospital Infection* 2009; 72: 104-110.
40. Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, et al. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1993;90:2542–6
41. Ribeiro B. B. et al. Importância do reconhecimento das manifestações bucais de doenças e de condições sistêmicas pelos profissionais de saúde com atribuição de diagnóstico. *Odonto*, São Paulo, v. 20, n. 39, p. 61-70, 2012.
42. Salcetti JM, Moriarty JD, Cooper LF, Smith FW, Collins JG, Socransky SS, Offenbacher S. The clinical, microbial, and host response characteristics of the failing implant. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997; 12: 32-42.
43. Schierano G, Bellone G, Cassarino E, Pagano M, Preti G, Emanuelli G. Transforming growth factor-beta and interleukin 10 in oral implant sites in humans. *J Dent Res.* 2003; 82(6): 428-432.
44. Smith DE,Zarb GA, Criteria for sucesso f osseointegrated endosseous implats.J *Prosthes Dent.*1989, 62(5):567-572
45. Smith, A. R. Long-term complications of osseointegrated implants. In: KABAN, B. L.; POGREL, M. A.; PERROTT, D. H. *Complications in oral and maxillofacial surgery.* Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. chap. 21, p. 329-358
46. Szilagyi A, Boor K, Orosz I, Szantai E, Szekely A, Kalasz H, et al. Contribution of serotonin transporter gene polymorphisms to pediatric migraine. *Headache.* 2006;46:478–85.

47. Takamiya, A. S; Goiato, M.C.;Gennari Filho H. Effect of smoking on the survival of dental implants. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. Olomouc,2014;v. 158, n. 4, p. 650-653.
48. Teronen O, Konttinen YT, Lindqvist C, Salo T, Ingman T, Lauhio A, Ding Y, Santavirta S, Sorsa T. Human neutrophil collagenase MMP-8 in peri-implant sulcus fluid and its inhibition by clodronate. J Dent Res. 1997; 76: 1529-1537.
49. Thompson, MW; Mcinnes, RR; Willard, HF; Thompson & Thompson: Genetics in Medicine. 5. Ed. Pensilvania: Philadelphia, 1991;p500.
50. Torpy, D.J., Papanicolaou, D.A., Lotsikas, A.J., Wilder, R.L., Chrousos, G.P., Pillemer, S.R.. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2000, 872–880.
51. Trevillato PC, Line SR. Use o buccal epithelial cell for PCR amplification o large DN ragments. The Journal of Forensic Odontomatol.2000;18(1):6-9
52. Von Ebner V.Uber den feineren Bau der Knochensubstanz, S.B.Akaal.Wiss math.Nat.Kl.Abt III,72,49,1875.
53. Zavanelli R.A, GUILHERME A.S ,CASTRO A.T , FERNANDES J.M , PEREIRA R.E, GARCIA R.R - Fatores locais e sistêmicos relacionados aos pacientes que podem afetar a osseointegração RGO - Rev Gaúcha Odontol., Porto Alegre, v.59, suplemento 0, p. 133-146, jan./jun., 2011

9. ANEXOS

Lista de tabelas

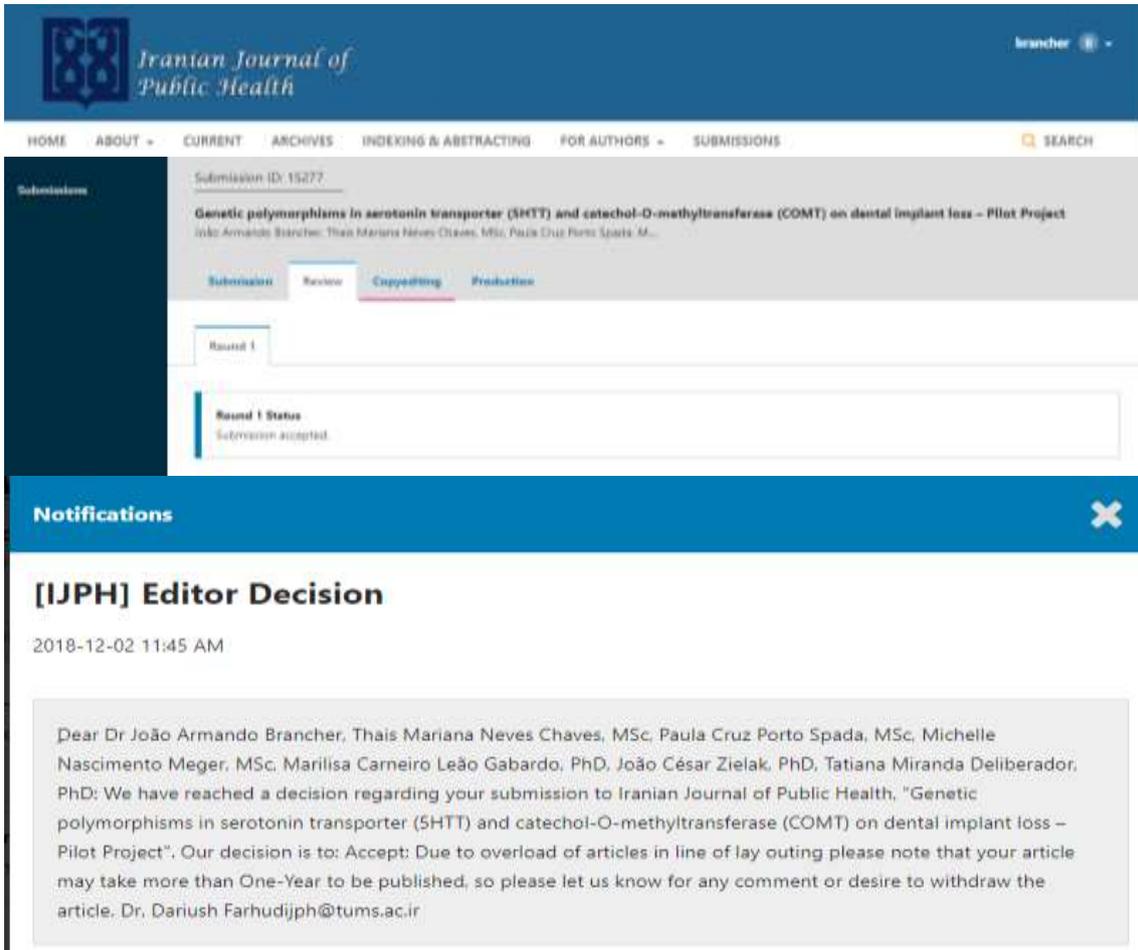
Tabela 3 Dados principais dos pacientes com perdas de implantes

Pacientes com perdas								
Pacien te	Sex o	Implant es instalad os	Implant es perdido s	Problemas de saúde	Medicamento de uso contínuo	Fuman te	Doença periodont al	Grau
2	M	5	1	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	LEVE
4	F	5	1	ARTROSE	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
7	M	2	1	HIPERTENSÃO	EUTINOX LEVOID E	NÃO	NÃO	NÃO
9	F	3	2	HIPOTIROIDIS MO	SINVASTATI NA	NÃO	NÃO	NÃO
10	M	10	2	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	MODERA DA
11	M	2	1	TIREÓIDE	NÃO	NÃO	SIM	MUITO LEVE
12	F	3	1	DEPRESSÃO	VENLAXIN E RIVOTRIL	SIM	SIM	LEVE
14	F	9	2	HIPERTENSÃO	ATENOLOL	NÃO	NÃO	NÃO
15	F	6	2	NÃO	NÃO	SIM	SIM	LEVE
18	M	12	5	HIPERTENSÃO	VERFARINA	NÃO	SIM	LEVE

Tabela 4 Dados principais dos pacientes com perdas de implantes

Pacientes sem perdas								
Pacien te	Sex o	Implant es instalad os	Implant es perdido s	Problemas de saúde	Medicamento de uso contínuo	Fuman te	Doença periodont al	Grau
1	F	1	0	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
3	F	1	0	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
5	M	1	0	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
6	M	1	0	DOENÇA GÁSTRICA	PPANTOPRAZ OL	NÃO	NÃO	NÃO
8	M	5	0	HIPERTENS ÃO	LOSARTANA	SIM	SIM	MODERA DA
13	F	4	0	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SEVERA
16	F	1	0	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
17	F	4	0	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
19	F	1	0	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO

Aceite de publicação



The screenshot displays the submission management interface for the Iranian Journal of Public Health. At the top, the journal's logo and name are visible, along with a user profile for 'brancher'. The navigation menu includes 'HOME', 'ABOUT', 'CURRENT', 'ARCHIVES', 'INDEXING & ABSTRACTING', 'FOR AUTHORS', 'SUBMISSIONS', and a 'SEARCH' function. The main content area shows the submission ID '15277' and the title 'Genetic polymorphisms in serotonin transporter (5HTT) and catechol-O-methyltransferase (COMT) on dental implant loss – Pilot Project'. The authors listed are João Armando Brancher, Thais Mariana Neves Chaves, MSc, Paula Cruz Porto Spada, MSc, Michelle Nascimento Meger, MSc, Marilisa Carneiro Leão Gabardo, PhD, João César Zielak, PhD, and Tatiana Miranda Deliberador, PhD. The submission progress is shown as 'Submission', 'Review', 'Copyediting' (highlighted), and 'Production'. Below this, a 'Round 1' section indicates the 'Round 1 Status' as 'Submission accepted'. A blue notification banner at the bottom contains the title '[IJPH] Editor Decision' and the timestamp '2018-12-02 11:45 AM'. The notification text reads: 'Dear Dr João Armando Brancher, Thais Mariana Neves Chaves, MSc, Paula Cruz Porto Spada, MSc, Michelle Nascimento Meger, MSc, Marilisa Carneiro Leão Gabardo, PhD, João César Zielak, PhD, Tatiana Miranda Deliberador, PhD: We have reached a decision regarding your submission to Iranian Journal of Public Health, "Genetic polymorphisms in serotonin transporter (5HTT) and catechol-O-methyltransferase (COMT) on dental implant loss – Pilot Project". Our decision is to: Accept: Due to overload of articles in line of lay outing please note that your article may take more than One-Year to be published, so please let us know for any comment or desire to withdraw the article. Dr. Dariush Farhudijph@tums.ac.ir'

Apêndice 1

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE POSITIVO -
UNICENP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da Associação Entre Polimorfismos Genéticos e a Perda de Implantes Dentários

Pesquisador: João Armando Brancher

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 01666018.7.0000.0093

Instituição Proponente: CENTRO DE ESTUDOS SUPERIORES POSITIVO LTDA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.007.750

Apresentação do Projeto:

Esse estudo transversal será conduzido com pacientes atendidos na clínica de especialização em Implantodontia da Universidade Positivo entre os anos de 2012 a 2017. Estima-se que neste período de tempo 1950 indivíduos tenham acessado o serviço de odontologia e instalaram implantes dentários. Destes, aproximadamente 90 indivíduos procuram o serviço porque haviam perdido os implantes. Estes indivíduos serão contatados via telefone, receberão informações sobre o estudo e serão convidados a participar da pesquisa. Estes sujeitos formarão o grupo teste. Igual número de indivíduos que instalaram implantes, porém não os perderam farão parte do grupo controle.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo geral deste estudo é investigar se alterações genéticas nos genes 5HTT e COMT estão associados com a perda de implantes dentários.

Objetivo Secundário:

- Investigar a associação entre os polimorfismos rs3813034 e rs1042173 no gene 5HTT estão associados com perdas de implantes dentários.
- Investigar a associação entre os polimorfismos rs4818 e rs6269 no gene COMT estão associados com perdas de implantes dentários.

Endereço: Rua Profº Pedro Viriato Parigot de Souza nº 5300
Bairro: Campo Comprido CEP: 81.280-300
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3317-3280 Fax: (41)3317-3000 E-mail: cep@up.edu.br

Apêndice 2

Termo de Consentimento

Título do projeto: Análise de Fatores Associados à Perda de Implantes Dentários: Pesquisa de Polimorfismos Genéticos

Pesquisadores: Thais Mariana Neves Chaves, João Armando Brancher.

O que é um termo de consentimento?

Consentir significa que você, aceita participar da pesquisa. Você terá todos os seus direitos respeitados e receberá todas as informações sobre o estudo, de uma maneira simples e objetiva. Este documento poderá conter palavras que você não entende. Por favor, pergunte aos pesquisadores ou ao time de estudo para eles explicarem qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

Informação para os participantes

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa que poderá determinar se suas características genéticas são um fator causal de sua perda de implante. Esta pesquisa é importante, pois uma resposta a perda poderá ser encontrada. O estudo será desenvolvido através de um questionário e um exame clínico. Posteriormente, uma amostra de saliva será coletada para avaliar as possíveis causas genéticas.

O que eu devo fazer se aceitar voluntariamente participar da pesquisa?

Caso aceite participar, você precisará preencher um questionário com perguntas diversas para obtenção de informações básicas, este questionário dura 10 minutos. Após o questionário, você irá participar de um exame clínico dental com coleta de saliva que irá durar também cerca de 10 minutos. Se você não quiser participar do exame ou se sentir desconfortável, o procedimento será paralisado imediatamente. De forma similar, durante o preenchimento do questionário, se você se sentir envergonhado, poderá deixar a questão em branco. A coleta e uso da amostra de saliva serão unicamente para esta pesquisa e enfatizamos que logo após essa análise, as amostras de saliva serão descartadas apropriadamente. Sua participação é voluntária. Se escolher não participar, você não terá nenhuma perda no seu tratamento dentário.

Você ainda tem dúvidas?

Se você ou algum dos responsáveis ainda tiver qualquer dúvida no que diz respeito ao estudo ,os riscos aqui descritos, por favor, contate os pesquisadores deste estudo, Thais Mariana Neves Chaves, João Armando Brancher e João César Zielak podem ser contactados na Universidade Positivo (rua Professor Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300, Campo Comprido, Curitiba / PR, CEP: 81280-330) das 8:00 as 12:00 ou das 14:00 as 17:00, em qualquer dia da semana ou nos seguintes e-mails: thais-mnc@hotmail.com, brancher.a@gmail.com e jzielak2@gmail.com ou pelo telefone 41-3317-5123. Você pode obter toda a informação que julgar necessária antes, durante, ou até mesmo após o fim do estudo. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante da pesquisa, por favor contate o Comitê de Ética em Pesquisa / Universidade Positivo (CEP/UP) localizado na rua Professor Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300, Campo Comprido, Curitiba / PR, CEP: 81280-330, sala 8 do bloco amarelo, telefone (41) 3317-3260, que é atualmente coordenado pelo Professor Wellington Menyrval Zaitter, ou você pode consultar o CONEP – Conselho Nacional de Saúde, localizado na Esplanada dos Ministérios, bloco G, ala B – 1º andar – Sala 103B, Brasília, DF, e-mail: [Http://conselho.saude.gov.br/comissao/eticapesq.htm](http://conselho.saude.gov.br/comissao/eticapesq.htm)

Termo de Assentimento do Participante

Li e conversei com o pesquisador responsável pela pesquisa os detalhes descritos neste documento. Entendi que sou livre para aceitar ou recusar e que posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar justificativa alguma. Concordo que os dados coletados pelo estudo serão utilizados para os propósitos acima descritos. Entendi as informações apresentadas nesse Termo de Consentimento. Tive a oportunidade de fazer questionamentos e todas as minhas dúvidas foram respondidas. Recebi uma cópia datada e assinada desde documento.

Curitiba, ____/____/____

Assinatura do participante

Assinatura do Pesquisador Responsável

Apêndice 3

Termo de Consentimento Livre e esclarecido

Convidamos você para participar de um estudo chamado **Análise de Fatores Associados à Perda de Implantes Dentários: Pesquisa de Polimorfismos Genéticos**. Neste estudo iremos avaliar se existe algum fator genético associado à perda do seu implante dentário. O objetivo deste estudo é observar a incidência de pessoas que perderam implantes e que apresentam marcadores genéticos, chamados polimorfismos, que justifiquem a perda desses implantes.

1. Se você quiser participar da pesquisa, você deverá assinar esse termo autorizando a sua participação. Nós utilizaremos os dados da sua ficha clínica que dizem respeito a quantos e quais implantes dentários você perdeu.
2. Depois coletaremos uma amostra de saliva. O uso das amostras de saliva será unicamente para a pesquisa e enfatizamos que logo após a análise das amostras, elas serão descartadas de maneira apropriada. Caso você se sinta envergonhado quanto ao teste, iremos parar imediatamente.
3. Entre os benefícios diretos da pesquisa, caso você possua alguma necessidade odontológica, você será informado e guiado sobre as opções de tratamento e, quando necessário, encaminhado para as clínicas odontológicas da Universidade Positivo.
4. Sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser fazer parte da pesquisa, a participação pode ser encerrada a qualquer momento. Toda informação relacionada ao estudo pode ser acessada apenas por pessoas autorizadas que estão ligadas à pesquisa. O material obtido, dados clínicos do prontuário tais como exames médicos odontológicos serão utilizados apenas para esta pesquisa. As amostras de salivas serão descartadas como material biológico logo após as análises.
5. Todas as despesas necessárias para a continuação da pesquisa não são sua responsabilidade e você também não receberá nenhuma quantia relativa à participação no estudo.
6. Os pesquisadores deste estudo, Thais Mariana Neves Chaves, João Armando Brancher e João César Zielak podem ser contactados na Universidade Positivo

(rua Professor Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300, Campo Comprido, Curitiba / PR, CEP: 81280-330) das 8:00 as 12:00 ou das 14:00 as 17:00, em qualquer dia da semana ou nos seguintes e-mails: thais-mnc@hotmail.com, brancher.a@gmail.com e jzielak2@gmail.com ou pelo telefone 41-3317-5123. Você pode obter toda a informação que julgar necessária antes, durante, ou até mesmo após o fim do estudo. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante da pesquisa, por favor contate o Comitê de Ética em Pesquisa / Universidade Positivo (CEP/UP) localizado na rua Professor Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300, Campo Comprido, Curitiba / PR, CEP: 81280-330, sala 8 do bloco amarelo, telefone (41) 3317-3260, que é atualmente coordenado pelo Professor Wellington Menyrval Zaitter, ou você pode consultar o CONEP – Conselho Nacional de Saúde, localizado na Esplanada dos Ministérios, bloco G, ala B – 1º andar – Sala 103B, Brasília, DF, e-mail: [Http://conselho.saude.gov.br/comissao/eticapesq.htm](http://conselho.saude.gov.br/comissao/eticapesq.htm)

Eu _____, li este termo de Consentimento, e entendo a natureza e o propósito do estudo que estou aceitando. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Entendo que sou livre para paralisar minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem nenhum tipo de encargo para mim. Voluntariamente aceito participar deste estudo e consinto a participação voluntária do meu filho/a.

Curitiba, ____/____/____.

Assinatura do Participante

Assinatura do Pesquisador Responsável

Apêndice 4

Questionário

Código do Voluntário: _____

Dados Clínicos

Nome: _____

Examinador: _____ Data: _____

Cidade natal: _____ Sexo: _____ Etnia: B,A,N,P

Data de Nascimento: _____ Idade: _____

Endereço: _____

CEP _____ Bairro: _____

Telefone: _____

Saúde Geral

1 – Em geral, sua saúde é boa? () Sim () Não

2 – Você tem alguma doença sistêmica? () Sim () Não

Se sim, qual é? _____

3 – Você toma medicações regularmente? () Sim () Não

Se sim, qual é? _____

4- O senhor (a) é fumante? () Sim () Não

Se sim, fuma há quanto tempo? _____

5– Colocou algum implante dentário? () Sim () Não

Se sim, há quanto tempo? _____

5- Por algum motivo, você perdeu algum implante dentário? () Sim () Não

Se sim, há quanto tempo? _____

Fluorose

() Não

() Sim () Muito leve () Leve () Moderada () Severa

Região: _____

Gengivite

() Não

() Sim () Muito leve () Leve () Moderada () Severa

Região: _____

Periodontite

() Não

() Sim () Muito leve () Leve () Moderada () Severa

Região: _____

Marque na tabela abaixo quais dentes foram substituídos por implantes

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

Número de implantes colocados: _____

Marque na tabela abaixo quais implantes foram perdidos.

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

Número de implantes perdidos: _____

Observações:
