

# A CARACTERÍSTICA GENÉTICA INFLUENCIA NA SOBREVIDA DO IMPLANTE DENTÁRIO?

The genetic characteristic influences on dental implant survival?

Roberto Gonçalves<sup>1</sup>, Renata Coelho<sup>1</sup>, Eliane Porto Barboza<sup>2</sup>, José Mauro Granjeiro<sup>3</sup>, Priscila Casado<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Graduação em Odontologia – Universidade Veiga de Almeida – RJ.

<sup>2</sup> Doutora em Periodontia - Boston University - Departamento de Periodontia - Universidade Federal Fluminense - Niterói – RJ e Instituto Brasileiro de Periodontia, RJ.

<sup>3</sup> Doutor em Química - Centro de Terapia Celular - Unidade de Pesquisa Clínica e Instituto de Biologia - Universidade Federal Fluminense - Niterói, RJ.

<sup>4</sup> PhD em Morfologia - Centro de Terapia Celular - Unidade de Pesquisa Clínica e Instituto de Biologia - Universidade Federal Fluminense - Niterói, RJ.

Recebimento: 09/02/11 - Correção: 13/06/11 - Aceite: 27/06/11

## RESUMO

Os principais fatores de risco relacionados à falha ao redor do implante dentário são: má higiene oral, histórico de periodontite, tabagismo e diabete melitus. Resultados limitados e conflitantes tentam associar traços genéticos com o desenvolvimento da doença peri-implantar (DPI). A resposta inflamatória presente na DPI é determinada pela interação entre moléculas e células. Alterações nos níveis dessas moléculas podem interferir nessa resposta oferecendo maior proteção ou susceptibilidade ao desenvolvimento da doença, sendo coordenada pela característica genética. Por isso, estudos explorando o padrão genético individual como forma de justificar a etiologia de inúmeras doenças têm sido o foco de trabalhos recentes. Polimorfismos nos genes responsáveis pela resposta inflamatória têm mostrado serem potenciais para futuros procedimentos clínicos na periodontia e na implantodontia. Sendo assim, o objetivo desta revisão de literatura foi analisar a correlação entre a característica genética individual e a sobrevida do implante dentário. Baseando-se nos artigos revisados, este estudo demonstrou que a característica genética pode ter correlação com o desenvolvimento de falhas ao redor do implante e, portanto, influenciar em sua sobrevida. No entanto, estudos ainda são necessários para confirmar esta correlação. Acredita-se que futuros métodos diagnósticos e terapêuticos poderão ter como base a característica genética do indivíduo de acordo com a identificação das regiões polimórficas.

**UNITERMOS:** polimorfismo genético, implante dentário, inflamação R Periodontia 2011; 21:33-39.

## INTRODUÇÃO

A implantodontia vem ganhando, ao longo dos anos, uma enorme aceitação pelos dentistas, devido a possibilidade de reabilitação associada a sua grande taxa de sucesso que, segundo Branemark *et al.* (1999) chega a 98%. No entanto, com a grande disseminação da implantodontia surgiu também o aumento do índice de insucesso na área que, segundo o relatório do Consenso do Sexto Workshop Europeu em Periodontia, está relacionado a presença da doença peri-implantar (DPI). A mucosite peri-implantar (inflamação restrita a mucosa peri-implantar) é relatada ocorrer em 80% dos indivíduos implantados e a peri-implantite (inflamação peri-implantar com perda óssea adicional) em até 56% dos indivíduos (Lindhe & Meyle, 2008).

Sabe-se que as doenças peri-implantares estão relacionadas a falhas biomecânicas decorrentes de infecção bacteriana, sobrecarga oclusal e fatores locais (Block & Kent, 1990). Evidências afirmam que os principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da falha ao redor do implante são: má higiene oral, histórico de periodontite, tabagismo e diabete mellitus. Resultados limitados e conflitantes tentam associar traços genéticos e superfície do implante com o desenvolvimento da DPI (Lindhe & Meyle, 2008).

A resposta inflamatória individual ao insulto bacteriano, presente nas doenças ao redor dos implantes, pode ocasionar a evolução ou paralisação da doença, assim como

ocorre na periodontite (Seymour, 1991). Um predomínio de células TH1 ou TH2 no tecido peri-implantar resultará em uma resposta pró-inflamatória (destrutiva) ou anti-inflamatória (protetora), respectivamente (Stashenko *et al.*, 2005).

Estudos tentam associar as concentrações de citocinas no fluido crevicular peri-implantar com o desenvolvimento da DPI (Ejeil *et al.*, 2003; Stashenko *et al.*, 2005).

Um fator importante a ser considerado é que a resposta inflamatória é coordenada pela característica genética. Por isso, estudos explorando o padrão genético individual como forma de justificar a etiologia de inúmeras doenças têm sido o foco de trabalhos recentes. O polimorfismo genético é caracterizado como a ocorrência de múltiplos alelos num *locus*, no qual pelo menos um alelo aparece em 1% da população (Thompson *et al.*, 1993). Entende-se por *locus* o local ocupado por um gene em um cromossomo e entende-se por alelos, os genes correspondentes de dois cromossomos homólogos. Por convenção, loci polimórficos são aqueles para os quais pelo menos 2% da população é heterozigota. Neste caso, levanta-se a hipótese de que algum fator seletivo atuou sobre aquele sistema genético, levando ao aumento da freqüência do alelo anômalo (Thompson *et al.*, 1993; Brasileiro Filho, 1998).

Polimorfismos nos genes responsáveis pela resposta inflamatória têm mostrado serem potenciais para futuros procedimentos clínicos na periodontia e na implantodontia. Sendo assim, o objetivo desta revisão de literatura foi analisar a correlação entre a característica genética individual e a sobrevida do implante dentário.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Polimorfismo genético

Os polimorfismos têm valor, preferencialmente, pelo seu uso como “marcadores” genéticos para distinguir diferentes formas hereditárias de um gene em estudos familiares (Thompson *et al.*, 1993). Com as técnicas de DNA recombinante, é possível detectar os polimorfismos que consistem geralmente em uma simples troca de base, deleções ou inserções casuais, ou na presença de números variáveis de cópias repetidas de um determinado fragmento de DNA (repetições em tandem) (Thompson *et al.*, 1993). O número de genes envolvidos e a contribuição de cada gene para o fenótipo final determinam a diferença entre polimorfismo genético e mutação. As alterações genéticas nas quais não ocorre uma compensação do sistema biológico, resultando em um defeito genético são denominadas mutação, diferentemente do polimorfismo (Kinane & Hart, 2003). As técnicas mais utilizadas para detectar a

ocorrência de polimorfismos genéticos envolvem a análise dos polimorfismos de tamanho de fragmentos de restrição (RFLPs) e dos polimorfismos de número variável em tandem (VNTRs). Os RFLPs são polimorfismos de ponto que criam ou destroem sítios de restrição enzima-específicos. Como as enzimas de restrição têm sequências de reconhecimento específicas no DNA, as alterações da sequência do DNA genômico acarretam na criação ou na abolição de sítios de clivagem, alterando, desse modo, o tamanho de um ou mais fragmentos de DNA oriundos da ação da enzima de restrição. Os VNTRs são polimorfismos causados por inserção/deleção que acarretam numa série de comprimentos de fragmentos alélicos, relacionados entre si por um número variável de sequências de DNA repetidas em tandem no intervalo entre dois sítios de restrição. Os VNTRs e os RFLPs podem ser detectados de forma similar, através da amplificação da região de interesse pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) e posterior tratamento com enzimas de restrição que reconhecem sítios específicos e originam fragmentos de DNA com comprimentos variados. Enquanto os RFLPs revelam polimorfismos devido à presença ou ausência de um sítio de restrição, os VNTRs revelam polimorfismos devido a números diferentes de repetições situadas entre dois sítios de restrição (Jorde *et al.*, 1996; Otto *et al.*, 1998). A presença de polimorfismos em um determinado gene pode ou não acarretar alterações funcionais. Polimorfismos funcionais em genes de citocinas, que podem confirmar diferenças interindividuais na síntese e secreção destas proteínas, estão associados a doenças que têm uma patogênese inflamatória, como a periodontite (Cullinan *et al.*, 2001; Scarel-Caminaga *et al.*, 2004). Estudos já demonstraram a associação de polimorfismos dos genes de determinadas citocinas com a ocorrência e a gravidade de uveítis, como uveíte intermediária, oftalmia simpática, uveíte por HTLV-1, uveíte, vasculite retiniana idiopática e acometimento ocular. A identificação de polimorfismos genéticos como indicadores de risco para a doença peri-implantar tem sido investigada em vários estudos clínicos com resultados conflitantes (Heitz-Mayfield, 2008).

A resposta imune é determinada pela interação entre moléculas (citocinas) e células (monócitos, linfócitos). Alterações nos níveis dessas moléculas podem interferir nessa resposta, oferecendo maior proteção ou susceptibilidade a diversas doenças inflamatórias e infecciosas. Alterações genéticas podem estar associadas a um grau de maior ou menor produção dessas moléculas, ou ainda interferir em sua fisiologia. Algumas alterações genéticas podem ser suficientemente importantes para ocasionar doenças, enquanto outras podem ser silenciosas ou gerar mudanças

sutis ou subclínicas. Entre estas, destacam-se os polimorfismos genéticos que podem ser definidos como a troca de um nucleotídeo (adenina – A, guanina – G, timina – T e citosina – C) por outro em determinado local de um gene (*locus*) (Cordeiro, 2008).

### Estudos clínicos

Recentemente foi reforçada a hipótese de que a alteração no gene de um indivíduo pode modular a gravidade e a progressão da inflamação oral através da expressão de citocinas e seus moduladores (Lachmann *et al.*, 2007).

Diferentes níveis de citocinas têm sido associados a diferentes graus de suscetibilidade à doença periodontal e estão relacionados a alelos polimórficos de alguns genes (Trevilatto *et al.*, 2002). É provável que o polimorfismo no gene da interleucina tipo 10 (IL-10) module os níveis da proteína e esteja associado com a periodontite crônica (Scarel-Caminaga *et al.*, 2004). Neste estudo os autores investigaram a associação entre polimorfismo para IL-10 no SNP -1087, -819 e -592 e o desenvolvimento da periodonite crônica em 110 indivíduos brasileiros não-fumantes. Analisando o SNP -819, os autores constataram que indivíduos com genótipo CC pareciam ser três vezes menos suscetíveis ao desenvolvimento de doença periodontal. O SNP -592 do gene da IL-10 revelou a mesma tendência observada na análise do locus -819. Foi confirmada ainda uma diferença significativa na frequência do genótipo do locus -592 entre o grupo controle e o grupo com periodontite crônica. O locus -1087 não apresentou diferença significativa entre as amostras. Os resultados mostraram que indivíduos com polimorfismo no gene da IL-10 na posição -819 e -592 são mais suscetíveis ao desenvolvimento de periodontite crônica. Além disso, foi identificado um genótipo composto específico do gene promotor polimórfico IL-I (Kornman *et al.*, 1997), que parece identificar adultos que, na presença de mudanças bacteriológicas, desenvolvem mais comumente periodontite agressiva do que aqueles sem o respectivo genótipo. O risco para perda óssea nos pacientes IL-1 genótipo positivo comparado com pacientes IL-I genótipo negativo pareceram ser 2,7 vezes maior (McGuire & Nunn, 1999). A associação entre pacientes fumantes e genótipo positivo para IL-I influenciou na perda dentária após terapia periodontal (probabilidade 7,7 vezes maior).

De acordo com Kornman *et al.*, (1997) o polimorfismo da IL-1 $\beta$  desenvolve papel importante na doença periodontal. A positividade para um marcador genético específico, associado com produção aumentada de IL-I é uma forte indicação de susceptibilidade à doença periodontal em adultos. Esta associação pode resultar em 2,7 vezes mais risco à perda dentária e maior prevalência de sangramento à sondagem

(Lang *et al.*, 2000). Confirmando estes resultados, Laine *et al.*, (2002), concluíram que os dados forneciam evidências de que o polimorfismo em genes da família IL-I se associa com periodontite grave no adulto e pode ser considerado como um fator de risco.

Estudos avaliando polimorfismos relacionados à DPI têm como base a doença periodontal. No entanto, existem controvérsias se, pacientes positivos para o polimorfismo de IL-I na doença periodontal, apresentam também maior risco para as doenças peri-implantares (Gruica *et al.*, 2004). Wilson & Nunn, (1999), investigaram a relação entre genótipo da IL-I, fumantes e idade, relacionando com a sobrevida do implante, mas não demonstraram qualquer relação direta entre o genótipo positivo e a falha do implante.

Feloutzis *et al.*, (2003), investigaram a relação entre polimorfismo no gene da IL-1 (IL-1 $\alpha$  +4845 e IL-1 $\beta$  +3954) e perda óssea peri-implantar em implantes não submersos em fumantes e não-fumantes. Os autores observaram diferença significativa na perda óssea absoluta e perda óssea anual, entre fumantes e não fumantes, para o grupo com genótipo positivo, o que não foi observado no grupo com genótipo negativo. Os autores concluíram que o aumento da perda óssea ocorre na combinação genótipo positivo e tabagismo, sugerindo uma interação biológica entre dois fatores de risco, assim como ocorre na periodontite (Cullinan *et al.*, 2001). Em geral, o estado do genótipo por si só não parece influenciar no risco de desenvolver perda óssea peri-implantar, mas para fumantes, com genótipo positivo, este risco é aumentado.

Gruica *et al.*, (2004) analisaram o polimorfismo para IL-1 em 34 pacientes saudáveis e 146 pacientes com DPI, observando que pacientes com genótipo IL-I negativos e fumantes, não tiveram associação com complicações biológicas. No entanto, pacientes IL-I positivo e fumantes tinham estatisticamente maior perda óssea peri-implantar do que pacientes IL-I negativos.

Lachmann *et al.*, (2007) tentaram correlacionar o volume do fluido crevicular peri-implantar com biomarcadores da resposta imune no sangue e polimorfismo genético em torno de 29 implantes (18 saudáveis e 11 com peri-implantite). Nos pacientes com saúde peri-implantar e genótipo positivo para IL-1 $\beta$  (+3954), mostraram volume elevado de fluido crevicular, mas baixas concentrações do mediador. O polimorfismo da IL-1 $\beta$  investigado exerceu pouca influência sobre a resposta imune peri-implantar, e esta influência, pareceu ter impacto limitado em locais com lesões peri-implantares estabelecidas.

Nos últimos sete anos, diversos estudos tentaram correlacionar o polimorfismo genético com tabagismo e falha em implantodontia (tabela 1), sem resultados conclusivos.

Tabela 1

ESTUDOS CORRELACIONANDO POLIMORFISMO GENÉTICO EM IMPLANTODONTIA.					
AUTORES	ANO	AMOSTRA (INDIVÍDUOS)	POPULAÇÃO	POLIMORFISMO	RESULTADO
Shimpuku <i>et al</i>	2003a	39	japoneses	IL-1 $\alpha$ -889 ;IL-1 $\beta$ -511 IL-1 $\beta$ +3954	Significante associação com o polimorfismo para IL-1 $\beta$ com a incidência de perda óssea marginal precoce
Shimpuku <i>et al</i>	2003b	41	japoneses	BMP-4	Associação entre o polimorfismo para BMP-4 e perda óssea marginal precoce ao redor dos implantes
Feloutzis <i>et al</i>	2003	90	caucasianos	IL-1 $\beta$ +3954 IL-1 $\alpha$ +4845	Associação entre tabagismo e polimorfismo para IL-1 resultando em aumento do risco de perda óssea periimplantar
Gruica <i>et al</i>	2004	180	caucasianos	IL-1 $\beta$ +3954 IL-1 $\alpha$ +4845	Associação entre tabagismo e polimorfismo para IL-1 resultando em aumento do risco de complicações biológicas durante a função
Santos <i>et al</i>	2004	68	"brasileiros"	TGF- $\beta$ -509 TGF- $\beta$ -800	Nenhuma associação
Campos <i>et al</i>	2004	66	Sudeste e nordeste do Brasil	TNF $\alpha$ -308	Nenhuma associação entre o polimorfismo para TNF $\alpha$ -308 e falha precoce
Jansson <i>et al</i>	2005	766	Não consta	IL-1 $\alpha$ -889 IL-1 $\beta$ +3953	Associação entre o polimorfismo para IL-1 e tabagismo, resultando em um significante aumento da perda de implante
Campos <i>et al</i>	2005a	62	caucasianos	IL-1 $\alpha$ -889 ;IL-1 $\beta$ +3953 IL-1 $\beta$ -511 IL-RN intron 2	Nenhuma associação com falha precoce
Campos <i>et al</i>	2005b	74	caucasianos	IL-2 -330 ;IL-6 -174	Nenhuma associação com falha precoce
Laine <i>et al</i>	2006	120	caucasianos	IL-1 $\alpha$ -889;IL-1 $\beta$ +3953 IL-1 $\beta$ -511	Associação entre o polimorfismos para IL-1RN e peri-implantite
Lachmann <i>et al</i>	2006	29	caucasianos	IL-1 $\alpha$ -889 IL-1 $\beta$ +3954	Associação entre o polimorfismo para IL-1 e pequena influencia na resposta imune crevicular peri-implantar e esta influencia parece ser de impacto limitado a sítios com a lesão já estabelecida.
Lin <i>et al</i>	2007	59	chineses	IL-1 $\alpha$ -889 ;IL-1 $\beta$ -511 IL-1 $\beta$ +3954	Associação entre o polimorfismo para IL-1 $\beta$ e a perda precoce de osso marginal ao redor dos implantes
Cury <i>et al</i>	2007	36	caucasianos	TNF $\alpha$ -308	Nenhuma associação
Leite <i>et al</i>	2008	104	"brasileiros"	MMP-1 -1607 MMP -519	Associação entre o polimorfismo para -1607 em MMP-1 e falha precoce e nenhuma relação significante entre polimorfismo para MMP-1-519 e perda de implante
Montes <i>et al</i>	2009	266	"brasileiros"	IL1B +3954 IL1RN intron2	O polimorfismo para IL-1 RN foi significantemente mais freqüente em pacientes com múltiplas perdas
Cury <i>et al</i>	2009	90	caucasianos	TNF $\alpha$ -308	Nenhuma associação
Dirschnabel <i>et al.</i>	2011	277	"brasileiros"	IL-1 $\beta$ -511	Nenhuma associação

IL-1: interleucina 1; BMP-4: proteína óssea morfogênica tipo 4; TNF $\alpha$ : fator de necrose tumoral tipo  $\alpha$ ; IL-RN: receptor da interleucina; MMP-1: metaloproteinase tipo 1; TGF  $\beta$ : fator transformador do crescimento tipo  $\beta$ .

## DISCUSSÃO

Estudos têm demonstrado que a presença de periodontopatógenos não é suficiente para provocar a destruição tecidual peri-implantar (Casado *et al.*, 2011), reforçando o fato de que outros fatores, sistêmicos e/ou genéticos, relacionados ao paciente, estão envolvidos na sobrevida ou na falha dos implantes dentários (Boever & Boever, 2006).

Como introduzido no Primeiro Workshop Europeu de Periodontia, em Ittingen, Suíça, as doenças peri-implantares foram definidas como um termo coletivo para os processos inflamatórios ao redor dos implantes osseointegrados (Albrektsson & Isidor, 1994). Tendo o conhecimento que a característica inflamatória é coordenada por traços genéticos, variações dos alelos em regiões promotoras podem modular o nível de substâncias mediadoras do processo inflamatório, influenciando na resposta local ao implante, podendo ser um fator de risco a falhas ao redor do implante.

O polimorfismo para genes de determinadas citocinas e quimiocinas vêm sendo estudado ao longo dos anos em implantodontia como uma forma de entender porque alguns indivíduos, que não apresentam os fatores de risco até o momento estabelecidos, tendo boa qualidade e quantidade óssea, sem doença sistêmica, uso de medicamentos e submetidos a um planejamento cirúrgico-protético adequado, perdem implantes sem justificativas claras. A pergunta “a característica genética influencia na sobrevida do implante dentário?” Ainda está longe de ser completamente respondida. Apesar de alguns estudos (Feloutzis *et al.*, 2003; Shimpuku *et al.*, 2003b; Gruica *et al.*, 2004; Jansson *et al.*, 2005; Laine *et al.*, 2006; Lin *et al.*, 2007; Montes *et al.*, 2009) mostrarem correlação entre alterações genéticas e perda óssea peri-implantar, estes estudos analisaram diferentes quimiocinas e regiões polimórficas, populações com etnias variadas, número de pacientes, muitas vezes limitados, caracterização clínica sem padrões estabelecidos, inclusive não diferenciando, em sua maioria, mucosite peri-implantar da peri-implantite, e não tendo acompanhamento em longo prazo que caracterize a sobrevida dos implantes após avaliação inicial. Por outro lado, estes estudos ao explorarem o padrão genético individual mostraram uma caminhada promissora na futura implantodontia. Por isso, estudos prospectivos incluindo grande número de pacientes e analisando um maior número de moléculas envolvidas na resposta inflamatória é necessário para confirmar a associação entre polimorfismo genético e o desenvolvimento de doença peri-implantar.

Acredita-se que futuros métodos diagnósticos e terapêuticos poderão ter como base a característica genética

do indivíduo, seja ela protetora ou destrutiva, de acordo com a identificação das regiões polimórficas. Tais métodos poderão propiciar o desenvolvimento laboratorial de implantes padronizados para cada tipo de paciente, identificação de pacientes de alto risco para instalação de implantes, protocolos cirúrgicos e de proservação dentre outras vantagens.

## CONCLUSÃO

Baseando-se nos artigos revisados, este estudo demonstra que a característica genética pode ter correlação com o desenvolvimento de falhas ao redor do implante e, portanto, influenciar em sua sobrevida. No entanto, estudos ainda são necessários para confirmar esta correlação.

## ABSTRACT

A number of risk indicators are associated to peri-implant disease (PID) development, including: poor oral hygiene, a history of periodontitis, diabetes and smoking. Limited and conflict evidences associate genetic characteristic and implant surface with PID. The inflammatory response to bacterial presence is a consequence of molecular and cell interactions and it is coordinate by genetic feature. Therefore, recent studies have investigating the relationship between individual genetic characteristic and etiology of diseases. Genetic polymorphisms in genes responsible for inflammation have demonstrated to be a key for futures clinical procedures in periodontology and implant dentistry. The aim of this literature review was to analysis the relationship between genetic characteristic and dental implant failure. Based on our analysis, this study demonstrated that the genetic characteristic can be correlated to implant failure. However, futures studies are necessary to confirm this correlation. Researches claim that individual genetic characteristics may be the basis of futures diagnosis and therapeutic methods in implant dentistry.

**UNITERMS:** genetic polymorphism, dental implant, inflammation

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Branemark PI, Engstrand P, Ohrnell LO, Gröndahl K, Nilsson P, Hagberg K *et al.* Branemark novum: a new treatment concept for rehabilitation of the edentulous mandible: preliminary results from a prospective clinical follow-up study. *Clin Impl Dent Rel Res* 1999; 1: 2-16.
- 2- Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 282-285.
- 3- Block MS, Kent JN. Factors associated with soft and hard tissue compromise of endosseous implants. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 1153-1160.
- 4- Seymour GK. Importance of the host response in the periodontium. *J Clin Periodontol* 1991;18:421-426.
- 5- Stashenko P, Jandinski J, Fujioshi P, Rynar J, Socransky S. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol* 2005; 62: 504-509.
- 6- QEjeil A, Gaultier F, Igondjo-Tchen S, Senni K, Pellat B, Godeau G *et al.* Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? *J Periodontol* 2003; 74: 196-201.
- 7- Thompson MW. Genética médica. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p.337.
- 8- Brasileiro Filho GB. Patologia Geral. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p.350.
- 9- Kinane DF, Hart TC. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 430-449.
- 10- Jorde LB. Genética Médica. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p.226.
- 11- Otto PG. Genética humana e clínica. 1a ed. São Paulo: Editora Rocca, 1998. 334p.
- 12- Cullinan MP, Westerman B, Hamlet SM, Palmer JE, Faddy MJ, Lang NP, Seymour GJ. A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 1137-1144.
- 13- Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB, Camargo LEA, Line SRP. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 443-448.
- 14- Heitz-Mayfield LJA. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 292-304.
- 15- Cordeiro CA. Polimorfismos dos genes das citocinas IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 e TNF- $\alpha$  na retinocoroidite toxoplasmica. [Tese de Mestrado]. Minas Gerais: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais 2008.
- 16- Lachmann S, Kimmerle-Muller E, Axmann D, Scheideler L, Weber H, Haas R. Associations between peri-implant crevicular fluid volume, concentrations of crevicular inflammatory mediators, and composite IL-1A-889 and IL-1B +3954 genotype. A cross-sectional study on implant recall patients with and without clinical signs of peri-implantitis. *Clin Oral Impl Res* 2007; 18: 212-223.
- 17- Trevilatto PC, Tramontina VA, Machado MAN, Gonçalves RB, Sallum AW, Line SRP. Clinical genetic and microbiological findings in a Brazilian family with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 233-239.
- 18- Kornman KS, Crane A, Wang HY, Di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW *et al.* The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 72-77.
- 19- McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognosis and tooth survival. *J Periodontol* 1999; 70: 49-56.
- 20- Lang NP, Tonetti MS, Suter J, Sorrell J, Duff GW, Kornman KS. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *J Periodontal Res* 2000; 35: 102-107.
- 21- Laine ML, Farré MA, García-González MA, Van DIJK LJ, Ham AJ, Winkel EG *et al.* Risk factors in adult periodontitis: polymorphism in the interleukin-1 gene family. *NTVT* 2002; 109: 303-306.
- 22- Grúcia B, Wang HY, Lang NP, Buser D. Impacto f IL-1 genotype and smoking on the prognosis of osseointegrated implants. *Clin Oral Impl Res* 2004;15: 393-400.
- 23- Wilson TG, Nunn M. The relationship between the interleukin-1 periodontal genotype and implant loss. Initial data. *J Periodontol* 1999; 70: 724-729.
- 24- Feloutzis A, Lang NP, Tonetti MS, Bürgin W, Brägger U, Buser D *et al.* IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clin Oral Impl* 2003; 14: 10-17.
- 25- Casado PL, Otazu IB, Balduino A, Mello W, Barboza EP, Duarte MEL. Identification of periodontal pathogens in healthy periimplant sites. *Implant Dent* 2011;20:226-235.
- 26- Boever AL, Boever JA. Early colonization of non-submerged dental implants in patients with a history of advanced aggressive periodontitis. *Clin Oral Impl Res* 2006; 17: 8-17.
- 27- Albrektsson TO, Isidor F. Consensus report of session IV, 1994. In: Salvige Persson GR, Heitz-Mayfield LS, Frei M, Lang NP. Adjunctive local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis II: clinical and radiographic outcomes. *Clin Oral Impl Res* 2007; 18: 281-285.
- 28- Shimpuku H, Nosaka Y, Kawamura T, Tachi Y, Sinohaa M, Ohura K. Bone Morphogenetic Protein-4 Gene Polymorphism and Early Marginal Bone Loss Around Endosseous Implants. *Int J Oral Maxillofac Impl* 2003a; 18: 500-504.
- 29- Jansson H, Hamberg K, De Bruyn H, Brat-Thall G. Clinical consequences of IL-1 genotype on early implant failures in patients under periodontal

- maintenance. *Clin Impl Dent Rel Res* 2005; 7: 51–59.
- 30- Laine ML, Leonhardt A, Roos-Jansaker A-M, Peña AS, Van Winkelhoff AJ, Winkel EG *et al.* IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clin Oral Impl Res* 2006; 17: 380–385.
- 31- Lin Y, Huang P, Lu X, Guan D, Man Y, Wei N *et al.* The Relationship Between IL-1 Gene Polymorphism and Marginal Bone Loss Around Dental Implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2340-2344.
- 32- Montes CC, Alvim-Pereira F, De Castilhos BB, Sakurai MLL, Olandoski M, Trevilatto PC. Analysis of the association of IL1B (C $\beta$ 3954T) and IL1RN (intron 2) polymorphisms with dental implant loss in a Brazilian population. *Clin Oral Impl Res* 2009; 20: 208–217.
- 33- Shimpuku H, Nosaka Y, Kawamura T, Tachi Y, Sinoaha M, Ohura K. Genetic polymorphisms of the interleukin-1 gene and early marginal bone loss around endosseous dental implants. *Clin Oral Impl Res* 2003b; 14: 423-429.
- 34- Santos MCLG, Campos MIG, Souza AP, Scarel-Caminaga RM, Mazzonetto R, Line SRP. Analysis of the Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Gene Promoter Polymorphisms in Early Osseointegrated Implant Failure. *Impl Dent* 2004; 13: 262–269.
- 35- Campos MIG, Santos MCLG, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, Bezerra FJB, Line SRP. Early Failure of Dental Implants and TNF- $\alpha$  (G-308A) Gene Polymorphism. *Impl Dent* 2004; 13: 95–101.
- 36- Campos MIG, Santos MCLG, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, Bezerra FJB, Line SRP. Evaluation of the relationship between interleukin-1 gene cluster polymorphisms and early implant failure in non-smoking patients. *Clin Oral Impl Res* 2005a; 16: 194–201.
- 37- Campos MIG, Santos CLG, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, Bezerra FJB, Line SRP. Interleukin-2 and Interleukin-6 GenePromoter Polymorphisms, and Early Failure of Dental Implants. *Impl Dent* 2005b; 14: 391–398.
- 38- Cury PR, Joly JC, Freitas N, Sendyk WR, Nunes FD, Araújo N. S. Effect of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Gene Polymorphism on Peri-Implant Bone Loss Following Prosthetic Reconstruction. *Impl Dent* 2007; 16: 80–88.
- 39- Leite MFF, Santos MCLG, Souza AP, Line SRP. Osseointegrated Implant Failure Associated with MMP-1 Promotor Polymorphisms (-1607 and -519). *Int J Oral Maxillofac Impl* 2008; 23: 653–658.
- 40- Cury PR, Joly JC, Freitas N, Sendyk WR, Nunes FD, Araújo N. S. Factor-Alpha Gene Polymorphism on the Risk of Peri-implantitis: A Case-Control Study. *Int J Oral Maxillofac Implant* 2009; 24: 1101–1105.
- 41- Dirschnabel AJ, Alvim-Pereira F, Alvim-Pereira CC, Bernardino JF, Rosa EAR, Trevilatto PC. Analysis of the association of IL1 $\beta$ (C-511T) polymorphism with dental implant loss and the clusterization phenomenon. *Clin Oral Impl Res* 2011; Jan 20.

Endereço para correspondência:  
Priscila Ladeira Casado  
Rua Gavião Peixoto, 148/ 1101 – Icaraí  
CEP: 24230-091 - Niterói - RJ - Brasil  
Tel/ Fax: 21 - 2704-0995  
E-mail:plcasado@hotmail.com