UNIVERSIDADE DE UBERABA

MESTRADO ACADÊMICO EM ODONTOLOGIA

JULIANA SOUZA BORGES

AVALIAÇÃO DAS QUIMIOCINAS CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL8/IL-8, CXCL9/ MIP, CXCL10/IP-10 EM PACIENTES INTUBADOS COM ENFERMIDADES RESPIRATÓRIAS

UBERABA, MG

2026

JULIANA SOUZA BORGES

AVALIAÇÃO DAS QUIMIOCINAS CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL8/IL-8, CXCL9/ MIP, CXCL10/IP-10 EM PACIENTES INTUBADOS COM ENFERMIDADES RESPIRATÓRIAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós graduação em Odontologia – Mestrado acadêmico da Universidade de Uberaba, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração Biopatologia.

Orientador(a): Prof. Dra. Sanívia Aparecida de Lima Pereira

UBERABA, MG

2026

Catalogação elaborada pelo Setor de Referência da Biblioteca Central UNIUBE

B644a

Borges, Juliana Souza.
Avaliação das quimiocinas CCL2/MCP-1, CCL5/Rantes, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIP, CXCL10/IP-10 em pacientes intubados com enfermidades respiratórias / Juliana Souza Borges. – Uberaba (MG), 2026.
64 f. : il., color.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de Uberaba. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Mestrado Acadêmico em Odontologia. Área de Concentração em Biopatologia.
Orientadora: Profa. Dra. Sanívia Aparecida de Lima Pereira.

1. Patologia bucal. 2. Mucosa bucal. 3. Insuficiência respiratória. 4. Respiração artificial. 5. Pneumonia. I. Pereira, Sanívia Aparecida de Lima. II. Universidade de Uberaba. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Mestrado Acadêmico. III. Título.

CDD 616.307

Tatiane da Silva Viana – Bibliotecária – CRB-6/3171

JULIANA SOUZA BORGES

AVALIAÇÃO DAS QUIMIOCINAS CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL8/IL-8, CXCL9/ MIP, CXCL10/IP-10 EM PACIENTES INTUBADOS COM ENFERMIDADES RESPIRATÓRIAS

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia do Programa de Pós-Graduação em Odontologia - Mestrado da Universidade de Uberaba.

Área de concentração: Biopatologia

Aprovado (a) em: 14/05/2026

BANCA EXAMINADORA:

Profª. Drª. Sanívia Aparecida de Lima Pereira
Orientadora
Universidade de Uberaba

Prof. Dr. Marcelo Rodrigues Pinto
Universidade de Uberaba

Documento assinado digitalmente
gov.br CHAMBERTTAN SOUZA DESIDERIO
Data: 18/05/2026 10:24:11-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. Chamberttan Souza Desidério
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação foi possível graças ao apoio e à colaboração de muitas pessoas, às quais sou profundamente grata.

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, por me conceder saúde, força e perseverança ao longo desta caminhada acadêmica.

À minha orientadora Sanívia, agradeço pela orientação atenta, pelos ensinamentos valiosos e pela paciência durante todas as etapas deste trabalho. Sua dedicação foi essencial para que este projeto se concretizasse.

Aos professores e colegas do programa de pós-graduação, agradeço pelas discussões enriquecedoras, críticas construtivas e pelo convívio acadêmico que tanto contribuíram para meu crescimento pessoal e intelectual.

Aos meus familiares, agradeço por todo amor, incentivo e apoio incondicional ao longo da minha trajetória. Sem vocês, nada disso seria possível.

Aos amigos que estiveram ao meu lado nos momentos difíceis e comemoraram comigo cada conquista, meu muito obrigado. A presença de vocês tornou essa jornada mais leve e significativa.

Por fim, à UNIUBE e aos órgãos de fomento que contribuíram diretamente para a realização deste trabalho.

"Não é o mais forte que sobrevive, nem o mais inteligente, mas o que melhor se adapta às mudanças."
— Charles Darwin

LISTA DE TABELAS

Table 1. Demographic data of patients who progressed to extubation and patients who progressed to death 31

LISTA DE FIGURAS

Figure 1. Levels of chemokines CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the oral mucosa of patients who progressed to extubation. Asterisks indicate statistically significant differences 39

Figure 2. Levels of chemokines CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the orotracheal tube of patients who progressed to extubation. Asterisks indicate statistically significant differences 39

Figure 3. Levels of chemokines CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the oral mucosa of patients who progressed to death. Asterisks indicate statistically significant differences 40

Figure 4. Levels of chemokines CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the orotracheal tube of patients who progressed to death. Asterisks indicate statistically significant differences 40

Figure 5. Comparison of chemokine levels CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the oral mucosa of patients who were extubated or progressed to death. Asterisks indicate statistically significant diferences 41

Figure 6. Comparison of chemokine levels CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the orotracheal tube of patients who were extubated or progressed to death. Asterisks indicate statistically significant diferences 41

Figure 7. Comparison of CXCL8/IL-8 levels in the orotracheal tube with the levels of this chemokine in the oral mucosa region. Asterisk indicates a statistically significant difference 42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCL2 Quimiocina CCL subgrupo 2

CCL5 Quimiocina CCL subgrupo 5

CXCL8 Quimiocina CXC subgrupo 8

CXCL9 Qquimiocina CXC subgrupo 9

CXCL10 Quimiocina CXC subgrupo 10

DPE Doença pré-existente

DPOC Doença pulmonar obstrutiva crônica

PAC Pneumonia adquirida na comunidade

PAV Pneumonia associada à ventilação

IFN- γ Interferon-gama

IL-8 Interleucina 8

IP-10 Proteína 10 induzida por interferon gama

M Masculino

MCP-1 Proteína quimioatraente de monócitos 1

MG Minas Gerais

MIG Monocina induzida por interferon gama

OMS Organização Mundial da Saúde

RANTES Regulada após ativação expressa e secretada por linfócitos T normais

SDRA Síndrome respiratória aguda

TNF- α Fator de necrose tumoral

UNIUBE Universidade de Uberaba

VMI Ventilação mecânica invas

LISTA DE SÍMBOLOS

µL microlitro

°C grau Celsius

α alfa

RESUMO

Objetivo do estudo: Comparar os níveis de CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES e CXCL8/IL-8 na mucosa oral e no tubo endotraqueal de pacientes que evoluíram para extubação ou óbito. Materiais e Métodos: Este estudo observacional incluiu 45 pacientes submetidos à Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) em uma unidade de terapia intensiva. Amostras foram coletadas da mucosa oral e do tubo endotraqueal e analisadas por Cytometric Bead Array (CBA). Os pacientes foram classificados de acordo com o desfecho clínico: extubação (n=13) ou óbito (n=32). Resultados: Em pacientes extubados, os níveis de CXCL10/IP-10 foram significativamente menores na mucosa oral em comparação com CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES e CXCL8/IL-8, e significativamente menores no tubo endotraqueal em comparação com CXCL8/IL-8. Pacientes que evoluíram para óbito apresentaram níveis significativamente mais elevados de CXCL8/IL-8 na mucosa oral em comparação com CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG e CCL5/RANTES, e níveis significativamente mais elevados de CCL5/RANTES em comparação com CXCL10/IP-10; no tubo endotraqueal, CXCL10/IP-10 foi significativamente menor do que as outras quimiocinas. Comparativamente, pacientes que foram a óbito apresentaram níveis significativamente mais elevados de CXCL9/MIG, CCL5/RANTES e CXCL8/IL-8 na mucosa oral em relação aos pacientes extubados. Conclusão: Pacientes em ventilação mecânica apresentaram perfis distintos de quimiocinas na mucosa oral de acordo com o desfecho clínico. Níveis significativamente mais elevados de CXCL9/MIG, CCL5/RANTES e CXCL8/IL-8 na mucosa oral estão associados ao óbito, sugerindo que a análise de swab oral pode representar uma ferramenta promissora para a identificação precoce de biomarcadores prognósticos em pacientes com pneumonia. Estudos futuros com amostras maiores e delineamentos longitudinais serão importantes para validar esses achados e explorar ainda mais o potencial dessas moléculas como ferramentas prognósticas em ambientes de terapia intensiva.

Palavras chave: Mucosa oral, quimiocinas, insuficiência respiratória, ventilação mecânica, pneumonia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **12**
2 HIPÓTESE **16**
3 JUSTIFICATIVA **17**
4 OBJETIVO **18**
5 ARTIGO **19**
ABSTRACT 19
INTRODUCTION 20
MATERIALS AND METHODS 23
Patient selection and eligibility criteria **24**
Sample collection from the oral cavity and orotracheal region **24**
Quantification of CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 by cytometric bead array **25**
Statistical analysis **27**
RESULTS 27
DISCUSSION 28
CONCLUSION 32
LITERATURE 33
6 CONCLUSÃO **43**
7 REFERÊNCIAS **44**
ANEXO I: APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) **49**
ANEXO II: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO **53**
APÊNDICE I: FOTOS DO ARQUIVO PESSOAL **60**
APÊNDICE II: REVISTA DE SUBMISSÃO **62**

1 INTRODUÇÃO

Antes mesmo da pandemia da COVID-19, as infecções respiratórias agudas constituíam uma das principais causas de demanda por atendimento médico de urgência (Metlay et al., 2025). Atualmente a pneumonia permanece como uma das principais causas de hospitalização e mortalidade globalmente (Who, 2023). Em 2015, a pneumonia foi classificada como a oitava maior causa de óbito nos Estados Unidos, a quarta principal causa de morte em âmbito mundial e a principal causa de mortalidade em países de baixa renda (Lanks et al., 2019). A etiologia da pneumonia pode ser bacteriana, viral ou fúngica, e sua prevenção é efetivamente alcançada por meio da vacinação, incluindo imunizações contra pneumococos, influenza e SARS-CoV-2. O diagnóstico clínico baseia-se na associação do quadro clínico sugestivo e achados físicos com evidências radiográficas de infiltrados pulmonares (Rothberg, 2022).

Na unidade de terapia intensiva a pneumonia associada a ventilação (PAV) é a infecção nosocomial mais frequente, afetando de 20% a 36% dos pacientes críticos (Howroyd et al., 2025). A cinética de resolução dos sinais e sintomas da pneumonia é predominantemente modulada por fatores intrínsecos ao hospedeiro, com ênfase na fragilidade clínica (Yang et al., 2024).

Comorbidades como diabetes mellitus, neoplasias, estados de imunossupressão e disfunções orgânicas avançadas comprometem a função neutrofílica, além de prejudicar a imunidade celular e humoral, impactando negativamente a taxa de recuperação clínica (Póvoa et al., 2025). Ademais, condições como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), desnutrição, aspiração crônica, alcoolismo crônico, distúrbios neurológicos, disfunção da drenagem linfática pulmonar e edema pulmonar decorrente de insuficiência cardíaca congestiva estão associadas à lentificação da resolução do quadro pneumônico (Póvoa et al., 2025). Em quadros de doenças inflamatórias, a expressão dessas quimiocinas é significativamente aumentada, apresentando variações correlacionadas com os diferentes estágios da patologia (Effah et al., 2021).

As quimiocinas constituem uma ampla família de citocinas de baixo peso molecular, com massas variando entre 7 e 15 kDa. Algumas quimiocinas apresentam perfil pró-inflamatório, sendo expressas em resposta a estímulos imunológicos durante processos infecciosos ou inflamatórios; outras são classificadas como homeostáticas, atuando na migração basal de células imunes durante o desenvolvimento, vigilância imunológica e manutenção tecidual. A relevância fisiológica dessa família de mediadores está fortemente associada à sua

elevada especificidade funcional, uma vez que diferentes quimiocinas são capazes de recrutar seletivamente subpopulações distintas de leucócitos. (Palomino; Marti, 2015).

A quimiocina CCL2/MCP-1 (*C-C motif chemokine ligand 2*), também designada como Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)**,** constitui um membro proeminente da subfamília CC de quimiocinas, reconhecida por sua capacidade de orquestrar o recrutamento de monócitos, macrófagos e outras células inflamatórias em sítios de dano tecidual ou infecção. Essa molécula é produzida por uma diversidade de tipos celulares, incluindo monócitos, macrófagos, células endoteliais e fibroblastos em resposta a estímulos pró-inflamatórios como TNF-α, IL-1β e fatores de estresse celular, mediando a migração celular via gradientes de concentração e ligação ao seu principal receptor, CCR2 (CCR2) (Guo et al., 2025). Do ponto de vista fisiopatológico, a CCL2/MCP-1 está associada a uma ampla gama de condições clínicas caracterizadas por infiltração monocítica e inflamação persistente. Estudos clínicos indicam um aumento consistente de níveis séricos de CCL2/MCP-1 e expressão de CCR2 em desordens inflamatórias sistêmicas como a COVID-19, sugerindo que esse eixo é um potencial alvo terapêutico para modular a resposta imunoinflamatória e melhorar desfechos clínicos (Huang et al., 2020). Em modelos experimentais de doenças musculoesqueléticas, a antagonização de CCL2/MCP-1 reduziu a infiltração de macrófagos e a progressão de alterações fibróticas em tecidos adiposos infrapatelares, reforçando seu papel central na promoção de respostas inflamatórias crônicas e remodelamento tecidual patológico (Utsunomiya et al., 2019)**.**

A quimiocina CCL5**,** também denominada RANTES, é uma molécula da família das quimiocinas CC com papel importante na regulação do recrutamento e ativação de células imunes em contextos de inflamação, infecção e reparo tecidual. Essa quimiocina é produzida por uma variedade de células, incluindo linfócitos T, monócitos, macrófagos, células endoteliais e plaquetas, particularmente após estimulação por citocinas pró-inflamatórias e sinais de dano tecidual (Wolszczak-Biedrzycka et al., 2025). A CCL5 exerce sua função biológica principal ao se ligar a receptores acoplados à proteína G, especialmente CCR5**,** além de outros correceptores como CCR1 **e** CCR3**,** desencadeando sinalizações que promovem a quimiotaxia de leucócitos e a modulação da resposta inflamatória (Tufail et al., 2025).

Já quimiocina CXCL8, também denominada interleucina-8 (IL-8), constitui um membro proeminente da família das quimiocinas CXC, com funções centrais na mediação da quimiotaxia e ativação de neutrófilos, além de participar de mecanismos inflamatórios e imunológicos complexos em diversos contextos fisiológicos e patológicos (Hou; Huntterlocker, 2024). Originalmente descrita como um fator quimiotático para neutrófilos, a CXCL8 é produzida por múltiplos tipos celulares, incluindo monócitos/macrófagos, células endoteliais,

fibroblastos e células epiteliais, em resposta a estímulos pró-inflamatórios e sinais de dano tecidual (Wolszczak-Biedrzycka et al., 2025). Do ponto de vista imunopatológico, CXCL8 participa de redes moleculares que conectam respostas inflamatórias agudas com consequências sistêmicas prolongadas, como observado em infecções virais onde altos níveis plasmáticos desta quimiocina associam-se à mortalidade e a complicações inflamatórias severas (Zhao et al., 2025). Além disso, em condições pós-infecciosas como a febre chikungunya, níveis elevados de CXCL8 na fase aguda correlacionaram-se com maior probabilidade de desenvolver artralgia crônica, sugerindo um papel na perpetuação da inflamação e sensibilidade tecidual prolongada (Lisowska, 2025).

A quimiocina CXCL9, também conhecida como Monokine Induced by Interferon-γ (MIG), é um membro da subfamília CXC de quimiocinas que desempenha papel crucial na regulação das respostas imunes mediadas por células, especialmente em contextos de inflamação e infecção. Em resposta a estímulos pró-inflamatórios, particularmente o interferon-gama (IFN-γ), a CXCL9 é expressa por células endoteliais, fibroblastos e leucócitos, promovendo o recrutamento de linfócitos T CD4 do tipo Th1, linfócitos T CD8 e células NK para sítios de inflamação através da interação com seu receptor principal, CXCR3 (Yang et al., 2024). Estudos clínicos e experimentais recentes têm destacado a relevância da CXCL9 como biomarcador de atividade imunoinflamatória em diferentes contextos patológicos. Por exemplo, revisões sistemáticas indicam que as concentrações séricas de CXCL9, em conjunto com CXCL10, refletem a resposta ao tratamento em pacientes com tuberculose pulmonar, mostrando correlação com a dinâmica de cura e persistência da infecção (Wei et al., 2024). Em doenças autoimunes, como a síndrome de Sjögren primária, níveis elevados de CXCL9 em soro e tecidos glandulares foram associados a manifestações extra-glandulares e podem representar marcadores diagnósticos ou de prognóstico (Hong et al., 2024).

A quimiocina CXCL10 (*C-X-C motif chemokine ligand 10*), também denominada *Interferon gamma-induced protein 10* (IP-10), tem sido amplamente reconhecida como um mediador crítico das respostas imunes do tipo Th1 e como mediadora de eventos inflamatórios em diversas doenças humanas (Wei et al., 2024). A CXCL10 é uma glicoproteína de ~8,7 kDa codificada pelo gene *CXCL10* no cromossomo humano 4q21 e é expressa por monócitos, células endoteliais e fibroblastos em resposta a estímulos como interferon-gama (IFN-γ) e outras citocinas pró-inflamatórias (Farber, 1997; Wei et al., 2024). A relevância clínica de CXCL10 também tem sido evidenciada por sua utilidade como biomarcador em doenças infecciosas e inflamatórias: em tuberculose pulmonar, níveis circulantes de CXCL9/MIG e CXCL10/IP-10 têm sido associados ao monitoramento da resposta ao tratamento (Wei et al.,

2024), e em rejeição de enxerto renal a CXCL10/IP-10 urinário mostrou associação robusta com complicações pós-transplante. Além disso, em pneumonias intersticiais idiopáticas, níveis séricos elevados de CXCL10/IP-10 correlacionaram-se com características autoimunes e desfechos clínicos favoráveis em determinados subgrupos de pacientes (Enomoto et al., 2024). Tais estudos recentes por Wei et al. (2024) e colaborações multicêntricas ampliam a compreensão do papel de CXCL10/IP-10 em contextos clínicos relevantes.

Em casos de pneumonia, níveis elevados de CCL2 estão associados à intensidade da inflamação e à gravidade da doença, podendo contribuir tanto para a defesa do hospedeiro quanto para o dano tecidual quando desregulada (Deshmane et al., 2009; Peiró et al., 2017).

Níveis de mediadores inflamatórios, como proteína C-reativa, IL-8 (CXCL-8) e RANTES (CCL5), foram encontrados elevados na DPOC (Queiroz et al., 2016). A liberação dessas citocinas na corrente sanguínea é considerada um marcador precoce de sepse, sendo útil para a identificação de pacientes com maior risco de evolução desfavorável (Zhang et al., 2025).

Evidências recentes indicam que níveis elevados, especialmente de CXCL9 e CXCL10, estão diretamente associados à gravidade clínica, resposta inflamatória exacerbada e pior prognóstico em pacientes com pneumonia, incluindo outras formas virais como a COVID-19, nas quais esses mediadores se destacam como potenciais biomarcadores de evolução da doença (Wei et al., 2024). Além disso, a CXCL10 tem sido implicada não apenas na inflamação, mas também em processos de reparo epitelial pulmonar, evidenciando seu papel complexo na fisiopatologia das doenças respiratórias (Zhang et al., 2024).

O aumento do número de pessoas com comorbidades tem implicado no agravamento clínico dos pacientes que necessitam de dispositivos médicos e modalidades de suporte ventilatório, contribuindo para maior risco de desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação (Cezar et al., 2024). Nesse contexto, o desequilíbrio na produção dessas quimiocinas contribui tanto para a eliminação de patógenos quanto para o desenvolvimento de lesão pulmonar, reforçando sua relevância como alvos terapêuticos e marcadores prognósticos em pneumonia (Oliveira et al., 2024; Zhang et al., 2024).

Essa tendência aponta para a necessidade de estratégias diagnósticas e prognósticas mais precisas, capazes de identificar precocemente quadros respiratórios graves e orientar intervenções terapêuticas específicas (Torres et al., 2021). Nesse sentido, a adoção de ferramentas validadas para avaliação da gravidade da pneumonia representa um componente essencial na condução clínica, especialmente em populações vulneráveis (Riera-Martinez et al., 2023).

2 HIPÓTESE

A hipótese deste estudo é que pacientes com pneumonia sob ventilação mecânica apresentam perfis distintos de quimiocinas na mucosa oral e na região do tubo orotraqueal, e que esses padrões inflamatórios estejam associados a evolução clínica e a desfechos prognósticos, incluindo mortalidade.

3 JUSTIFICATIVA

A pneumonia em pacientes críticos submetidos à ventilação mecânica invasiva apresenta alta morbimortalidade, exigindo melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na sua progressão. A resposta inflamatória local desempenha papel central na evolução clínica desses pacientes, sendo as quimiocinas mediadoras importantes na regulação do recrutamento celular. A análise da expressão dessas moléculas na mucosa oral e na região do tubo orotraqueal pode fornecer informações relevantes sobre o microambiente inflamatório. Além disso, essas regiões são diretamente expostas a patógenos e influenciam o desenvolvimento de complicações infecciosas. A identificação de padrões distintos de quimiocinas pode auxiliar na diferenciação entre pacientes com melhor ou pior prognóstico. Isso possibilita a descoberta de biomarcadores inflamatórios precoces e potencialmente úteis na prática clínica. Tais biomarcadores podem contribuir para decisões terapêuticas mais direcionadas e individualizadas.

4 OBJETIVO

Comparar os níveis de CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES e CXCL8/IL-8 na mucosa oral e no tubo orotraqueal de pacientes entubados com pneumonia que evoluíram para extubação ou óbito.

5 Artigo

Elevated CXCL9, CCL5, and CXCL8 levels in the oral mucosa are associated with mortality

Abbreviated article title: Oral chemokines and mortality

Abstract

Objective of word: To compare the levels of CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the oral mucosa and endotracheal tube of patients who progressed to extubation or death. Materials and Methods: This observational study included 45 patients submitted to Invasive Mechanical Ventilation (IMV) in an intensive care unit. Samples were collected from the oral mucosa and endotracheal tube and analyzed by Cytometric Bead Array (CBA)**.** Patients were classified according to clinical outcome: extubation (n=13) or death (n=32). Results: In extubated patients, CXCL10/IP-10 levels were significantly lower in the oral mucosa compared to CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8, and significantly lower in the endotracheal tube compared to CXCL8/IL-8. Patients who progressed to death exhibited significantly higher CXCL8/IL-8 levels in the oral mucosa compared to CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, and CCL5/RANTES, and significantly higher CCL5/RANTES levels compared to CXCL10/IP-10; in the endotracheal tube, CXCL10/IP-10 was significantly lower than the other chemokines. Comparatively, patients who died presented significantly higher levels of CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the oral mucosa compared to extubated patients. Conclusion: Mechanically ventilated patients exhibited distinct chemokine profiles in the oral mucosa according to clinical outcome. Significantly higher levels of CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the

oral mucosa are associated with death, suggesting that oral swab analysis may represent a promising tool for early identification of prognostic biomarkers in patients with pneumonia. Future studies with larger samples and longitudinal designs will be important to validate these findings and to further explore the potential of these molecules as prognostic tools in intensive care settings**.**

.

Keywords: Mouth Mucosa, Chemokines, Respiratory Insufficiency, Mechanical Ventilation, Pneumonia

Introduction

Patients with severe respiratory failure frequently require invasive mechanical ventilation through orotracheal intubation in intensive care units (ICUs). Although this intervention is essential for life support, prolonged mechanical ventilation is associated with several clinical complications, including ventilator-associated pneumonia, ventilator-induced lung injury, and a significant increase in hospital mortality [1–3]. The inflammatory response triggered in these patients plays a central role in clinical progression, contributing both to infection resolution and to the exacerbation of pulmonary and systemic damage [4–6]. In this context, the identification of inflammatory biomarkers capable of reflecting the intensity of the immune response and assisting in the prediction of clinical outcomes represents an important challenge in intensive care medicine [7,3].

The inflammatory response in the respiratory tract involves the activation of multiple immunological mediators, among which cytokines and chemokines are particularly relevant. Chemokines constitute a family of small signaling proteins responsible for regulating immune

cell trafficking, promoting the recruitment and activation of leukocytes at sites of inflammation or infection [8]. These molecules play an essential role in modulating both innate and adaptive immune responses and are actively involved in the pathophysiology of several infectious and inflammatory diseases of the respiratory tract [6].

Among the chemokines most frequently associated with respiratory inflammatory processes are CXCL8/IL-8, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, and CCL5/RANTES. CXCL8/IL-8 is considered a potent pro-inflammatory mediator responsible for the recruitment and activation of neutrophils in the airways, playing an important role in amplifying the pulmonary inflammatory response and promoting tissue injury [6]. Elevated levels of this chemokine have been associated with the severity of respiratory diseases and pulmonary dysfunction in critically ill patients [9,10]. Similarly, the chemokine CCL2/MCP-1 participates in the recruitment of monocytes and macrophages to inflamed tissues, contributing to the maintenance of the inflammatory response and to disease progression in different infectious conditions [10,2].

Other chemokines also play relevant roles in the respiratory immune response. CXCL9/MIG and CXCL10/IP-10 are mainly induced by interferon-γ and are involved in the recruitment of T lymphocytes and natural killer (NK) cells, participating in antiviral immune responses and in the modulation of pulmonary inflammation [11]. CCL5/RANTES, in turn, acts in the attraction of different cell populations, including T lymphocytes, eosinophils, and monocytes, contributing to the amplification of local and systemic inflammatory responses [6]. Recent studies have demonstrated that specific cytokine and chemokine profiles may be associated with disease severity and clinical outcomes in patients hospitalized in intensive care units [9,12].

Traditionally, the evaluation of inflammatory biomarkers in respiratory diseases is performed through the analysis of blood samples or secretions from the lower respiratory tract.

However, these methods may require invasive or complex procedures, which can limit their routine application in critically ill patients [13,14]. In this scenario, the use of samples obtained through oral swabs has emerged as a promising approach for investigating inflammatory mediators in infectious and respiratory diseases.

Oral swab collection consists of a simple, rapid, and minimally invasive method that allows the collection of epithelial cells, secretions, and immunological mediators present in the oral mucosa. This method has been widely used for the detection of respiratory pathogens, microbiome analysis, and investigation of local immune responses [15,14]. Recent studies have shown that samples obtained from oral cavity swabs can reflect immunological and microbiological alterations associated with respiratory infections, representing a viable alternative for monitoring inflammatory biomarkers [16,2].

Another relevant aspect concerns the interaction between the oral cavity and the respiratory tract. Recent evidence suggests the existence of a functional axis between the oral microbiota and the lungs, in which microorganisms and inflammatory mediators present in the oral cavity may influence respiratory inflammatory processes [17,18]. In patients undergoing mechanical ventilation, the oral mucosa and the endotracheal tube become important microbiological reservoirs, favoring bacterial colonization and contributing to the development of ventilator-associated respiratory infections [19,20].

Despite advances in understanding the inflammatory response in critically ill patients, studies simultaneously investigating chemokine levels in the oral mucosa and in the region associated with the orotracheal tube in patients undergoing invasive mechanical ventilation remain scarce. Furthermore, the understanding of the relationship between local chemokine profiles and the clinical outcomes of these patients, particularly regarding successful extubation or progression to death, remains limited [3,18].

Considering that the oral mucosa and the region of the orotracheal tube represent important sites of interaction between microorganisms, respiratory secretions, and host inflammatory mediators, the characterization of the local chemokine profile in these compartments may provide relevant information about the immunological mechanisms associated with the clinical evolution of patients undergoing mechanical ventilation.

Thus, the hypothesis of the present study is that different patterns of chemokine expression in the oral mucosa and in the region of the orotracheal tube are associated with distinct clinical outcomes in patients with pneumonia. In this context, the aim of this study was to compare the levels of the chemokines CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the oral mucosa and in the region of the orotracheal tube in patients undergoing orotracheal intubation in an intensive care unit, investigating possible differences between patients who progressed to extubation and those who progressed to death, in order to contribute to the identification of potential inflammatory biomarkers associated with the clinical prognosis of these patients.

Materials and methods

1. Procedures are shown according to the chronological order of their implementation

The present study was approved by the Research Ethics Committee under protocol number CAAE 76451423.0.0000.5145 and conducted in accordance with the declaration of Helsinki of 1975, as revised in 2002.

Patient selection and eligibility criteria

This case-control observational study included 45 patients with pneumonia who underwent IMV in the ICU of a hospital in the city of Uberaba, Minas Gerais, Brazil. Of these 45 patients, 13 were extubated and 32 progressed to death. The exclusion criteria were as

follows: patients who (a) were admitted to the ICU but were not intubated; (b) had a history of aspiration of gastric contents; (c) had undergone recent thoracic surgery; (d) were infected with human immunodeficiency virus (HIV); or (e) did not agree to participate in the study (patients or their legal representatives).

Patients or their legal representatives were fully informed about the study and signed the informed consent form. Participants were guaranteed access to clarification regarding the research, to the results of clinical and complementary examinations, and to the preservation of the confidentiality of this information, as well as guidance and referral for specialized evaluation when necessary.

Sample collection from the oral cavity and orotracheal region

Biological samples were collected using swabs from the oral cavity and from the tracheal region, enabling the collection of desquamated cells from the oral surface as well as from the tracheal mucosa. For each participant, two samples were collected from the oral mucosa and two samples from the tracheal region, ensuring greater representativeness of the biological material.

Collection from the oral mucosa was performed by gently and repeatedly rotating the swab over the buccal mucosa and tongue, promoting adherence of epithelial cells and saliva without causing local trauma. Sampling from the tracheal region was performed by inserting the swab into the distal end of the suction catheter, allowing the additional collection of tracheal secretions. All procedures followed standardized biosafety protocols to ensure sample quality and minimize the risk of cross-contamination. The use of swabs for collecting saliva, epithelial cells, and tracheal secretions represents a noninvasive and easy-to-perform technique widely used in clinical and epidemiological studies, ensuring adequate representativeness for subsequent laboratory analysis.

After collection, the swabs were immersed in Eppendorf tubes containing 1 mL of phosphate-buffered saline (PBS) and stored at −70 °C until analysis. After sample collection, oral hygiene of the patient was performed using gauze, oral antiseptic solution, and a suction catheter.

Quantification of CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 by cytometric bead array

The collected samples were analyzed using the Human Inflammatory Cytokine Cytometric Bead Array (CBA) kit (BD Biosciences, San Diego, CA, USA) and flow cytometry to quantify the chemokines CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL9, and CXCL10, according to the manufacturer's instructions. Samples were maintained at −70 °C until the time of analysis.

Initially, 500 µL of PBS was added to each tube containing the swab with the collected sample. The tubes were vortexed individually to release the biological material. The samples were then transferred to previously labeled Eppendorf tubes.

A 96-well plate was prepared according to the experimental layout. After vortex homogenization, 20 µL of Mixed Capture Beads was added to each well. Subsequently, 50 µL of each sample was pipetted into the corresponding wells. In addition, 50 µL of each point of the standard curve was added to the appropriate wells and 50 µL of assay diluent was added to the blank well. The plate was covered with aluminum foil and incubated overnight at 4–6 °C.

After incubation, 150 µL of Wash Buffer was added to each well, followed by centrifugation for 6 minutes at 400 × g at room temperature. The supernatant was aspirated using a plate vacuum pump, leaving approximately 100 µL in each well. Subsequently, 15 µL of Human Inflammatory Cytokine PE Detection Reagent was added to all wells. The pellet was resuspended by gently tapping the sides of the plate.

The plate was again covered with aluminum foil and incubated in the dark at room temperature for 2 hours. After incubation, 150 µL of Wash Buffer was added per well followed by centrifugation at 1000 rpm at 20 °C for 3 minutes. The supernatant was aspirated using a vacuum pump.

After final removal of the supernatant, the contents of each well were transferred to flow cytometry tubes properly identified. Event acquisition was performed using a BD FACSCanto II flow cytometer with parameters defined for bead identification and fluorochrome detection. Data were exported using the instrument software and analyzed based on the standard curves of the assay, allowing the determination of concentrations of MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, and IL-8/CXCL8 in the collected samples.

2. Exact description of materials (samples)

Biological samples were collected using swabs from the oral cavity and from the tracheal region, enabling the collection of desquamated cells from the oral surface as well as from the tracheal mucosa.

3. Statistical procedures applied in the result analysis

The statistical analysis was performed using GraphPad Prism version 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Data distribution was initially assessed using the Shapiro–Wilk normality test. As the quantitative variables showed a non-normal distribution, comparisons between groups were performed using the Mann–Whitney test. Categorical variables, including age group, sex, and ethnicity, were compared using Fisher's exact test. Differences were considered statistically significant when $p < 0.05$.

Results

Among the 45 intubated patients with pneumonia, 13 (28.9%) progressed to extubation and 32 (71.1%) progressed to death. No statistically significant differences were observed in sex, ethnicity, or body mass index (BMI) between patients who were extubated and those who died. Patients who died were significantly older than patients who progressed to extubation ($p=0.004$) (Table 1).

Patients who progressed to extubation presented significantly lower levels of CXCL10/IP-10 in the oral mucosa compared with the levels of CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 ($p = 0.0001$) (Figure 1).

The quantification of chemokines in the orotracheal tube of patients who progressed to extubation showed significantly lower levels of CXCL10/IP-10 compared with the levels of CXCL8/IL-8 ($p = 0.0208$) (Figure 2).

In contrast, patients who progressed to death presented significantly higher levels of CXCL8/IL-8 in the oral mucosa when compared with the levels of CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, and CCL5/RANTES ($p < 0.0001$). These patients also presented significantly higher levels of CCL5/RANTES when compared with CXCL10/IP-10 levels ($p < 0.0001$) (Figure 3).

Patients who progressed to death presented significantly lower levels of CXCL10/IP-10 in the orotracheal tube when compared with the levels of CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 ($p < 0.0001$) (Figure 4).

When chemokine levels were compared between patients who progressed to extubation and those who died, it was observed that patients who died presented significantly higher levels of CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the oral mucosa ($p < 0.001$) (Figure 5).

In contrast, in the orotracheal tube region no statistically significant differences were observed when chemokine levels were compared between patients who progressed to extubation and those who died (Figure 6).

When chemokine levels were compared between the oral mucosa and the orotracheal tube region, CXCL8/IL-8 levels were significantly higher in the oral mucosa compared with the levels of this chemokine in the orotracheal tube region ($p = 0.006$) (Figure 7). No statistically significant differences were observed for the other chemokines between the oral mucosa and the orotracheal tube region.

Discussion

The present study demonstrates that patients with pneumonia undergoing invasive mechanical ventilation exhibit distinct chemokine profiles in the oral mucosa according to clinical outcome. In particular, significantly higher levels of CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 were observed in patients who progressed to death compared with those who were extubated. These findings partially confirm the initial hypothesis that different patterns of chemokine expression in the oral mucosa and in the orotracheal tube region could be associated with different clinical outcomes in mechanically ventilated patients.

There was no statistically significant difference between the groups regarding sex, ethnicity, and body mass index. This finding is relevant, as it suggests that the observed differences in chemokine levels do not appear to be associated with these variables, reinforcing the hypothesis that local inflammatory profiles may be more directly related to the clinical outcomes of critically ill patients **[6,21,22].**

When specifically analyzing patients who progressed to extubation, it was observed that, in the oral mucosa, CXCL10/IP-10 levels were significantly lower when compared with the levels of CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 ($p = 0.0001$). This finding suggests that even in patients with a more favorable clinical evolution, there is activation of local inflammatory pathways mediated by chemokines associated with the recruitment of inflammatory cells, particularly monocytes and neutrophils. CXCL8/IL-8 is recognized as a potent neutrophil chemoattractant and is frequently associated with acute inflammatory processes in mucosal and respiratory tissues, which may reflect host defense mechanisms against infectious or inflammatory stimuli present in the oral environment of intubated patients **[9,10,23].**

A similar result was observed in the analysis of chemokines in the orotracheal tube of patients who progressed to extubation. In this region, CXCL10/IP-10 levels were also significantly lower when compared with CXCL8/IL-8 levels. This pattern suggests that the inflammatory activation associated with mechanical ventilation may be particularly related to the local production of mediators involved in neutrophil recruitment. Increased CXCL8/IL-8 levels in respiratory secretions have been associated with inflammatory processes of the lower respiratory tract and may reflect local immune responses to the presence of microorganisms or to tissue injury induced by ventilatory support itself **[9,11,24].**

When patients who progressed to death were analyzed, a distinct inflammatory pattern was observed in the oral mucosa. In these individuals, CXCL8/IL-8 levels were significantly higher when compared with the levels of CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, and CCL5/RANTES. In addition, CCL5/RANTES levels were significantly higher when compared with CXCL10/IP-10 levels. These results suggest a more intense inflammatory state in the oral mucosa of patients with unfavorable clinical outcomes. CXCL8/IL-8 is strongly associated with amplification of the inflammatory response and massive recruitment of neutrophils, whereas

CCL5/RANTES plays an important role in the recruitment of T lymphocytes and other immune cells, potentially contributing to the maintenance of persistent inflammatory processes in infected or injured tissues **[10,21,4].**

In the orotracheal tube region of patients who progressed to death, statistically significant differences were also observed. In these individuals, CXCL10/IP-10 levels were significantly lower when compared with the levels of CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8. This pattern reinforces the idea that patients with poorer clinical outcomes present a local inflammatory profile characterized by higher expression of chemokines associated with the recruitment of monocytes, lymphocytes, and neutrophils. Excessive activation of these pathways may contribute to intense inflammatory processes in the respiratory tract, promoting tissue damage and worsening the clinical condition **[11,21,25].**

One of the most relevant findings of this study was observed in the direct comparison between the groups of patients who progressed to extubation and those who progressed to death. In this analysis, patients who died presented significantly higher levels of CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the oral mucosa. These results suggest that elevated levels of these chemokines may be associated with more intense inflammatory responses and potentially related to unfavorable clinical outcomes. CXCL9/MIG and CCL5/RANTES are involved in the activation and recruitment of T lymphocytes, whereas CXCL8/IL-8 is directly associated with neutrophil recruitment, indicating that multiple inflammatory axes may be simultaneously activated in patients with poorer prognosis **[7,23,25].**

On the other hand, no statistically significant differences were observed in chemokine levels in the orotracheal tube when patients who progressed to extubation were compared with those who progressed to death. This result suggests that, in this specific context, the oral mucosa may represent a more sensitive site for detecting inflammatory alterations associated with clinical prognosis. The oral cavity is recognized as a dynamic immunological environment

characterized by the presence of complex microbiota and intense immune activity, factors that may directly influence the local production of inflammatory mediators **[18,26,27]**

Another important finding was observed in the comparison between the analyzed anatomical regions. CXCL8/IL-8 levels were significantly higher in the oral mucosa when compared with the levels of this chemokine in the orotracheal tube region, whereas no significant differences were observed for the other chemokines. This result reinforces the relevance of the oral mucosa as an important inflammatory compartment in patients undergoing mechanical ventilation. The high local production of CXCL8/IL-8 may reflect both inflammatory processes related to the oral microbiota and immune responses associated with the presence of the orotracheal tube and microbial colonization in hospitalized patients **[19,27,28].**

From a clinical and translational perspective, the results of this study suggest that the analysis of chemokines in the oral mucosa may represent a promising strategy for monitoring the inflammatory response in critically ill patients. Oral swab collection offers important advantages because it is a simple, rapid, and minimally invasive method, allowing repeated sample collection throughout the patient's clinical course. This characteristic may facilitate the use of this approach in immunological monitoring strategies in intensive care units **[14,29,30].**

Some limitations of this study should be considered when interpreting the results. First, the sample size was relatively limited, which may reduce the statistical power to detect additional differences between the analyzed groups. Furthermore, this was a single-center study, which may limit the generalizability of the findings to other populations or clinical contexts. Another important aspect is the observational design of the study, which does not allow the establishment of causal relationships between the evaluated chemokine levels and the observed clinical outcomes. In addition, the analysis was based on a single time point of sample collection, making it impossible to evaluate the temporal dynamics of chemokine expression

throughout the clinical progression of the patients. Finally, although oral mucosal swab analysis represents a minimally invasive and promising approach for evaluating inflammatory mediators, local factors such as variations in the oral microbiota or pre-existing inflammatory conditions of the oral cavity may potentially influence the detected chemokine levels**.**

Conclusion

Despite the limitations of the present study, the findings suggest that, the findings indicate that patients undergoing invasive mechanical ventilation present distinct chemokine profiles in the oral mucosa according to clinical outcome, with significantly higher levels of CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 observed in patients who progressed to death. These results suggest that the oral mucosa may represent a relevant compartment for investigating inflammatory responses in patients with pneumonia and that the analysis of chemokines obtained through oral swabs may contribute to the identification of potential biomarkers associated with clinical prognosis in patients undergoing invasive mechanical ventilation. Future studies with larger samples and longitudinal designs will be important to validate these findings and to further explore the potential of these molecules as prognostic tools in intensive care settings**.**

Acknowledgements

This work was supported by: Programa de Pós Graduação em Odontologia and Programa de Iniciação Científica da Universidade de Uberaba (PIBIC-UNIUBE); Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); CEFORES/Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM); Conselho Nacional de

Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and by Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG).

Literature

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA. 2020;324(8):782-793.
2. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. Lancet. 2022;399(10331):1145-1156.
3. Rovina N, Akinosoglou K, Eugen-Olsen J, Hayek S, Reiser J, Giamarellos-Bourboulis EJ. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure. Crit Care. 2021;25:187.
4. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol. 2020;20(6):363-374.
5. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nat Rev Immunol. 2020;20(6):355-362.
6. Cesta MC, Zippoli M, Marsiglia C, Gavioli EM, Mantelli F, Allegretti M, et al. The role of CXCL8 in pulmonary inflammation and injury. Front Immunol. 2022;13:833063.
7. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nat Med. 2020;26:1636-1643.
8. Lucas C, Wong P, Klein J, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. Nature. 2020;584:463-469.
9. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell. 2020;181:1036-1045.
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395:1033-1034.
11. Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, et al. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. Cell. 2020;182:1419-1440.
12. Kuri-Cervantes L, Pampena MB, Meng W, et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. Sci Immunol. 2020;5:eabd7114.

13. Sinha P, Calfee CS, Cherian S. Immune response and biomarkers in acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2021;9(10):1081-1093.
14. To KK, Tsang OT, Yip CC, et al. Consistent detection of SARS-CoV-2 in saliva. Clin Infect Dis. 2020;71(15):841-843.
15. Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, et al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. J Infect. 2020;81(1):e45-e50.
16. Rovina N, Akinosoglou K, Eugen-Olsen J, Hayek S, Reiser J, Giamarellos-Bourboulis EJ. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure. Crit Care. 2021;25:187.
17. Koralov SB, Muljo SA, Galler GR. Chemokines and chemokine receptors in immune responses. Nat Rev Immunol. 2020;20:649-662.
18. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. Lancet. 2022;399(10331):1145-1156.
19. Scannapieco FA, Cantos A. Oral microbiome and ventilator-associated pneumonia. J Clin Med. 2024;13:1021.
20. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. Periodontol 2000. 2020;83(1):14-25.
21. Segal LN, Clemente JC, Tsay JJ, et al. The role of the microbiome in respiratory disease. Nat Rev Microbiol. 2023;21(6):323-335.
22. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan. Lancet. 2020;395:497-506.
23. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. Nat Rev Microbiol. 2020;18:745-759.
24. Baker JL, Bor B, Agnello M, Shi W, He X. Ecology of the oral microbiome: beyond bacteria. Trends Microbiol. 2021;29(9):833-846.
25. Kuri-Cervantes L, Pampena MB, Meng W, et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. Sci Immunol. 2020;5:eabd7114.
26. Zhang Y, Zhang J, Chen Y, et al. Saliva as a diagnostic specimen for SARS-CoV-2 detection. Clin Infect Dis. 2023;76(3):e106-e112.
27. Wei W, Xu Y, Li J, et al. Oral microbiome and inflammatory markers in respiratory infections. Front Cell Infect Microbiol. 2024;14:1290045.
28. Baker JL, Bor B, Agnello M, Shi W, He X. Ecology of the oral microbiome: beyond bacteria. Trends Microbiol. 2021;29(9):833-846.

29. Grant RA, Morales-Nebreda L, Markov NS, et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. Nature. 2021;590:635-641.
30. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of SARS-CoV-2 infected patients. Emerg Microbes Infect. 2024;13:1-10.

Table 1. Demographic data of patients who progressed to extubation and patients who progressed to death

	Extubated (n=13)	Death (n=32)
[a]Age; median (max-min)	53 (95-22)	75 (85-20)
[b] Sex (M:F)	7:6	17:15
[c] Ethnicity (W:NW)	6:7	17:15
[d] BMI – medianan (max-mín)	22.2 (36.7-19.3)	26.7 (35.3-11)

Legend: max: maximum; min: minimum; M: male; F: female; W: white; NW: non-white; BMI: body mass index.

[a] Manny-Whitney test; p=0.045

[b] Fisher's exact test; p=1.00

[c] Fisher's exact test; p=0.74

[d] Manny-Whitney test; p=0.254

Table and Figure Legends

Table 1. Demographic data of patients who progressed to extubation and patients who progressed to death

Figure 1. Levels of chemokines CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the oral mucosa of patients who progressed to extubation. Asterisks indicate statistically significant differences 39

Figure 2. Levels of chemokines CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the orotracheal tube of patients who progressed to extubation. Asterisks indicate statistically significant differences 39

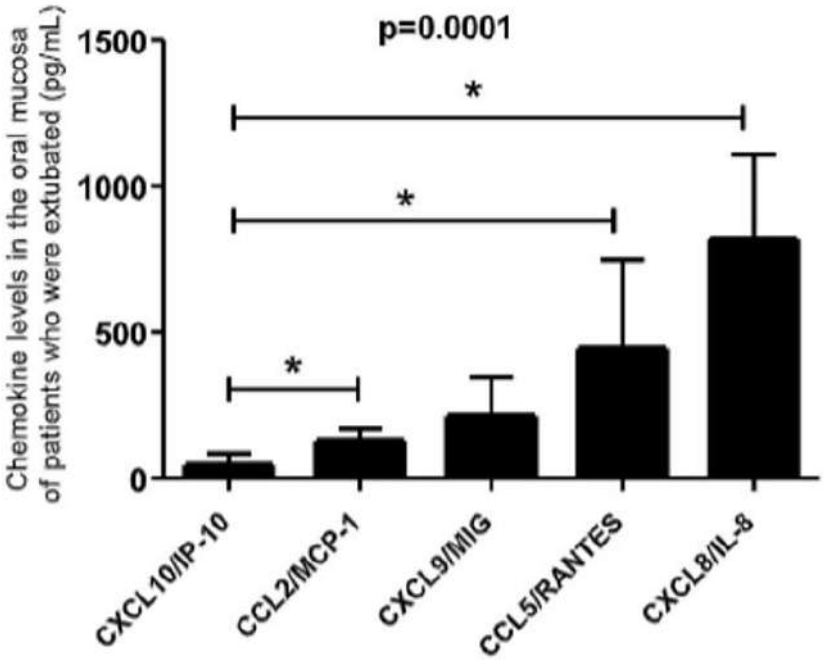
Figure 3. Levels of chemokines CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the oral mucosa of patients who progressed to death. Asterisks indicate statistically significant differences 40

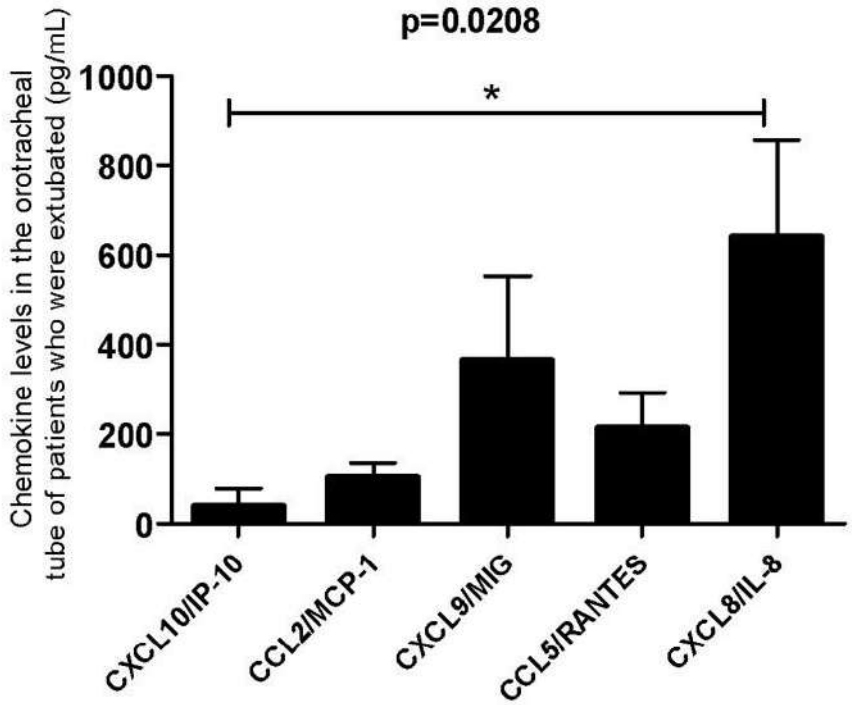
Figure 4. Levels of chemokines CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the orotracheal tube of patients who progressed to death. Asterisks indicate statistically significant differences 40

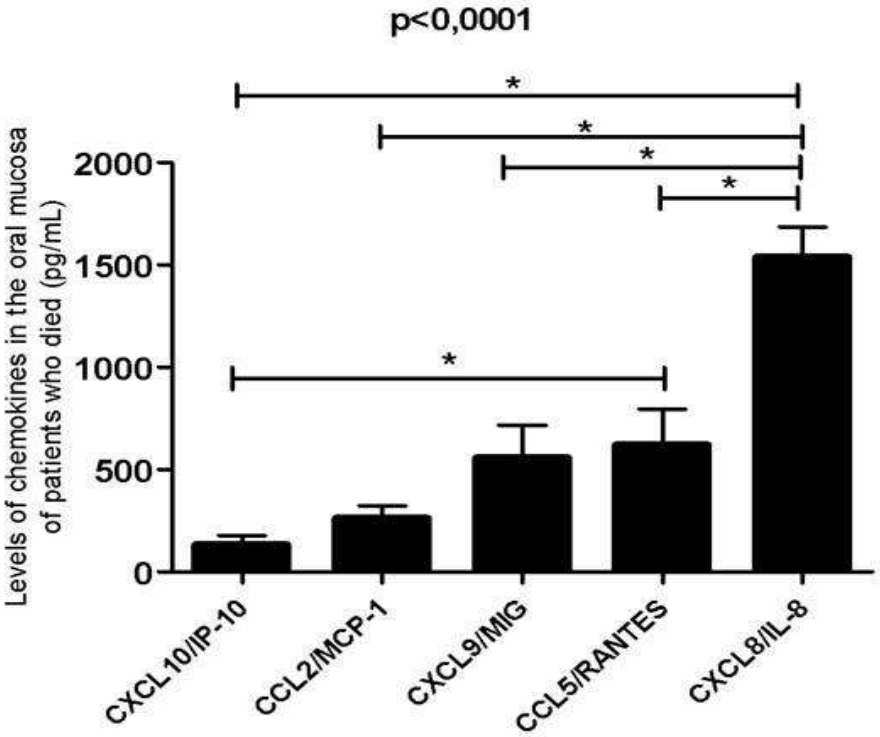
Figure 5. Comparison of chemokine levels CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the oral mucosa of patients who were extubated or progressed to death. Asterisks indicate statistically significant diferences 41

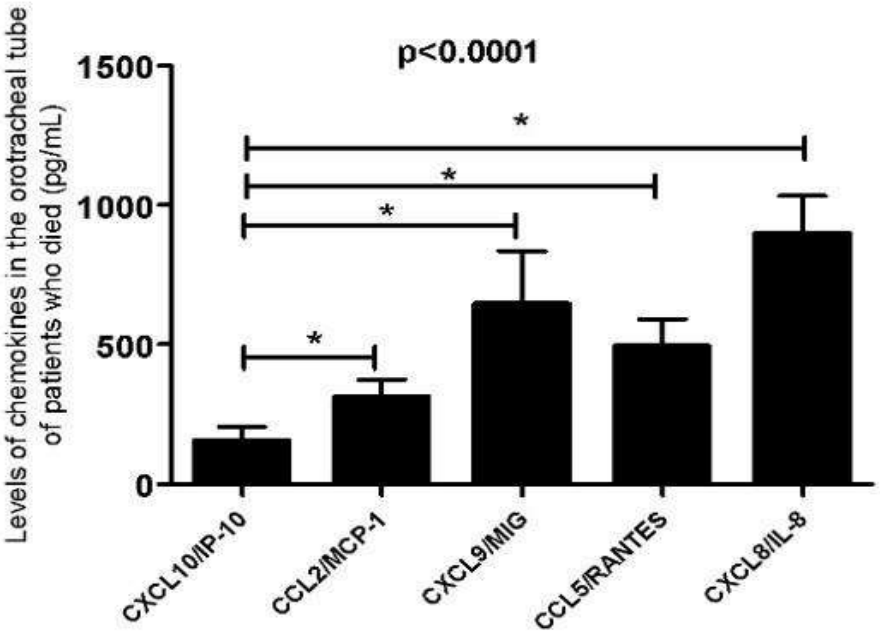
Figure 6. Comparison of chemokine levels CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, and CXCL8/IL-8 in the orotracheal tube of patients who were extubated or progressed to death. Asterisks indicate statistically significant diferences 41

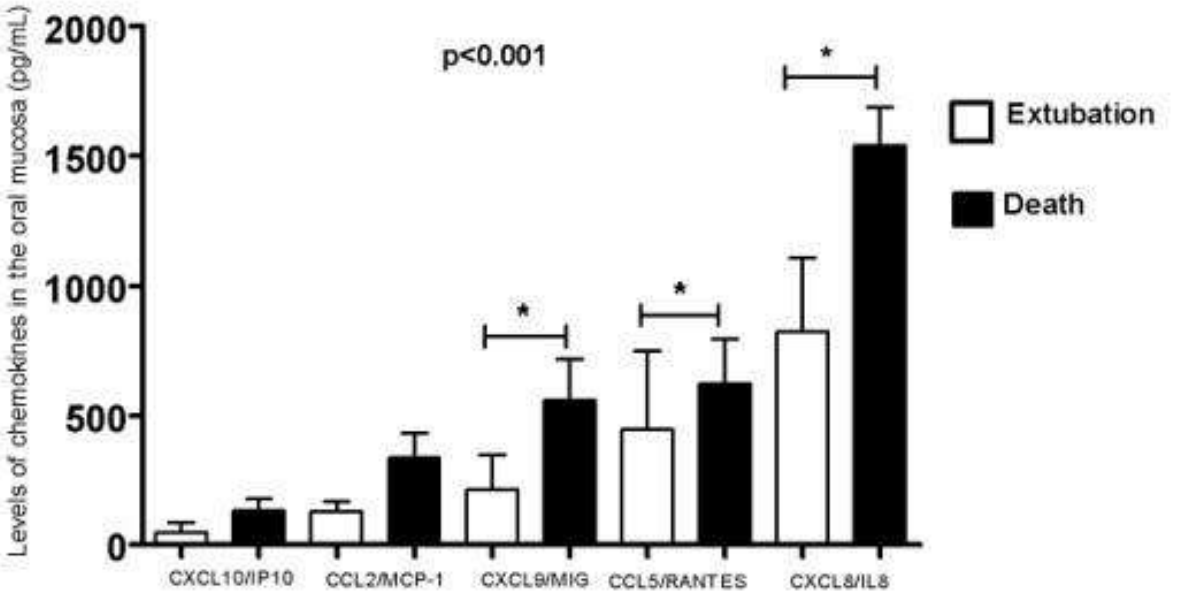
Figure 7. Comparison of CXCL8/IL-8 levels in the orotracheal tube with the levels of this chemokine in the oral mucosa region. Asterisk indicates a statistically significant difference 42

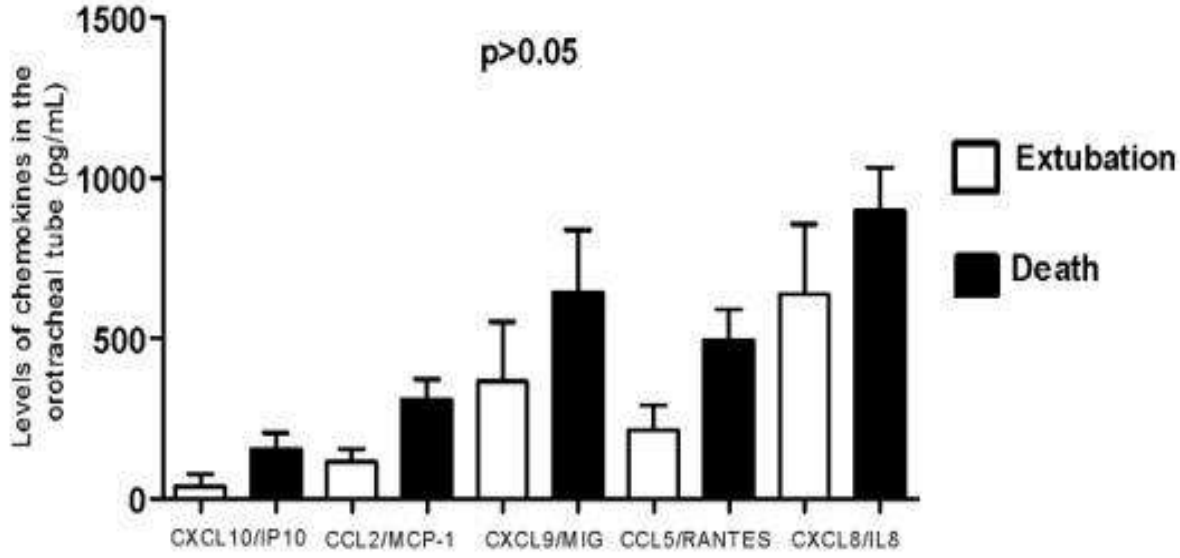

p=0.0001
Chemokine levels in the oral mucosa of patients who were extubated (pg/mL)
1500
1000
500
0
*
*
*
CXCL10/IP-10
CCL2/MCP-1
CXCL9/MIG
CCL5/RANTES
CXCL8/IL-8

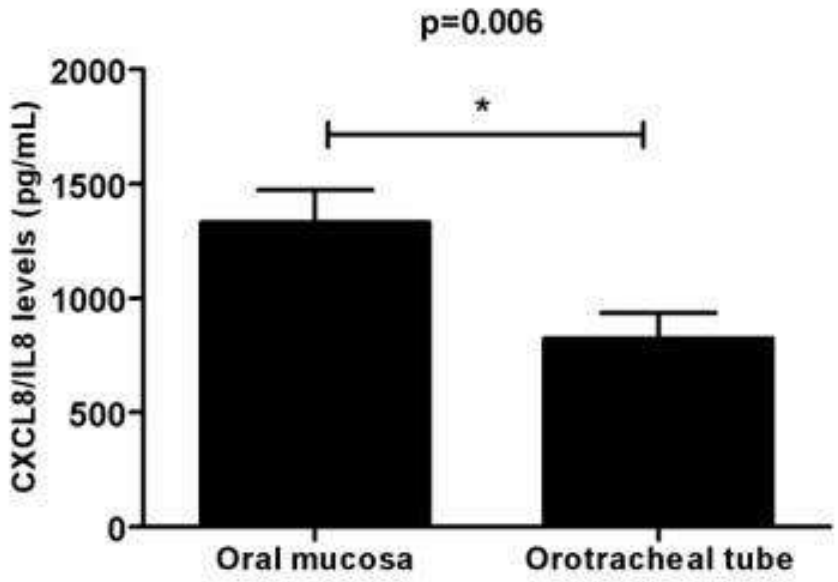

p=0.0208
Chemokine levels in the orotracheal tube of patients who were extubated (pg/mL)
1000
800
600
400
200
0
*
CXCL10/IP-10
CCL2/MCP-1
CXCL9/MIG
CCL5/RANTES
CXCL8/IL-8


p<0,0001
Levels of chemokines in the oral mucosa of patients who died (pg/mL)
2000
1500
1000
500
0
*
*
*
*
*
CXCL10/IP-10
CCL2/MCP-1
CXCL9/MIG
CCL5/RANTES
CXCL8/IL-8


p<0.0001
Levels of chemokines in the orotracheal tube of patients who died (pg/mL)
1500
1000
500
0
*
*
*
*
CXCL10/IP-10
CCL2/MCP-1
CXCL9/MIG
CCL5/RANTES
CXCL8/IL-8


Levels of chemokines in the oral mucosa (pg/mL)
2000
1500
1000
500
0
p<0.001
*
*
*
Extubation
Death
CXCL10/IP10
CCL2/MCP-1
CXCL9/MIG
CCL5/RANTES
CXCL8/IL8


Levels of chemokines in the orotracheal tube (pg/mL)
1500
1000
500
0
p>0.05
Extubation
Death
CXCL10/IP10
CCL2/MCP-1
CXCL9/MIG
CCL5/RANTES
CXCL8/IL8


p=0.006
*
2000
1500
1000
500
0
CXCL8/IL8 levels (pg/mL)
Oral mucosa
Orotracheal tube

5 CONCLUSÃO

Os níveis elevados de CXCL9/MIG, CCL5/RANTES e CXCL8/IL-8 estão relacionados a intensa ativação inflamatória local, sugerindo relação com a evolução desfavorável. Em contraste, pacientes com extubação bem-sucedida demonstraram um perfil inflamatório menos exacerbado, ainda que com ativação de vias imunes importantes. Esses resultados indicam que a mucosa oral pode atuar como um compartimento sensível para o monitoramento da resposta inflamatória em pacientes críticos. A utilização de swab oral destaca-se como método promissor, por ser simples, rápido e minimamente invasivo. Do ponto de vista clínico, a identificação dessas quimiocinas como potenciais biomarcadores pode contribuir para a estratificação de risco e tomada de decisão terapêutica.

7 REFERÊNCIAS

ABOSEIF, A. *et al.* Cytokine, chemokine, and neurofilament light chain signatures in LGI1 autoimmune encephalitis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8 ago. 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/acn3.70158.

BARNES, B. J. *et al.* Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine*, v. 217, n. 6, e20200652, 2020. DOI: https://doi.org/10.1084/jem.20200652.

BARNES, P. J.; CELLI, B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *The New England Journal of Medicine,* v. 381, n. 13, p. 1229-1241, 2019. DOI: https://doi.org/10.1183/09031936.00128008.

CEZAR, F. S. *et al.* Profile of patients in private home care who developed ventilator-associated pneumonia. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 77, n. 3, p. 57-60, 2024. DOI: https://doi.org/10.1590/0034-7167-2023-0146.

COSTA, A. P.; LIMA, R. S.; ANDRADE, T. R. Impacto do tabagismo na susceptibilidade a infecções respiratórias. *Revista Brasileira de Pneumologia*, v. 45, n. 3, p. 210-218, 2019. DOI: https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180314.

DAI, C.-L. *et al.* CXCL6: a potential therapeutic target for inflammation and cancer. *Clinical and Experimental Medicine*, v. 23, n. 8, p. 4413-4427, 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/s10238-023-01152-8.

DEL VALLE, D. M. *et al.* An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine*, v. 26, p. 1636-1643, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9.

DESHMANE, F. O.; KURR, D. A.; HARRISON, J. K.; et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, v. 29, n. 6, p. 313–326, 2009. https: //doi:10.1089/jir.2008.0027**.**

DUAN, Y. *et al.* Serum cytokine levels in children with community-acquired pneumonia caused by different respiratory pathogens. *Italian Journal of Pediatrics*, v. 51, n. 1, p. 1-8, 2025. DOI: https://doi.org/10.1186/s13052-025-02012-9.

EFFAH, C. Y. *et al.* Neutrophil-dependent immunity during pulmonary infections and inflammation. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 689866, 2021. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689866.

ENOMOTO, N. *et al.* CXCL10 predicts autoimmune features and a favorable clinical course in patients with IIP: post hoc analysis of a prospective and multicenter cohort study. *Respiratory Research*, v. 25, art. 346, 2024. DOI: https://doi.org/10.1186/s12931-024-02982-0.

GARCÍA-RÍO, F. *et al.* Biomarcadores biológicos en las enfermedades respiratorias. *Archivos de Bronconeumología*, v. 58, n. 4, p. 323-333, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.01.003.

HOWROYD, F. *et al.* Ventilator-associated pneumonia: pathobiological heterogeneity and diagnostic challenges. *Nature Communications*, v. 15, 6447, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-024-50805-z.

HUANG, L. *et al.* Retrospective study on cardiovascular risks and prognosis in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Medicine*, v. 104, n. 31, p. 1-7, 2025. DOI: https://doi.org/10.1097/md.0000000000043316.

HUGHES, C. E.; NIBBS, R. J. B. A guide to chemokines and their receptors. *FEBS Journal*, v. 285, n. 16, p. 2944-2971, 2018.

JOVIC, S. *et al.* The neutrophil-recruiting chemokine GCP-2/CXCL6 is expressed in cystic fibrosis airways and retains its functional properties after binding to extracellular DNA. *Mucosal Immunology*, v. 9, n. 1, p. 112-123, 2016. DOI: https://doi.org/10.1038/mi.2015.43.

KARAN, D. CCL23 in balancing the act of endoplasmic reticulum stress and antitumor immunity in hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Oncology*, v. 11, p. 727583, 2021. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2021.727583.

KOX, M. *et al.* Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. *JAMA*, v. 324, n. 15, p. 1565-1567, 2020. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2020.17052.

LAING, A. G. *et al.* A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nature Medicine*, v. 26, p. 1623-1635, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-020-1038-6.

LI, S. *et al.* CXCR1 depletion in Ly6C+ cDC2 alleviates acute lung injury via modulation of Th17/Treg balance. *Advanced Science*, 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/advs.202506287.

LISOWSKA, K. A. The role of interleukin-8 (IL-8) in treatment-resistant depression: a review of mechanisms, biomarker potential, and therapeutic implications. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 20, p. 10092, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms262010092.

LUCAS, C. *et al.* Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*, v. 584, p. 463-469, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y.

MIDDLETON, E. A. *et al.* Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*, v. 136, n. 10, p. 1169-1179, 2020. DOI: https://doi.org/10.1182/blood.2020007008.

OLIVEROS, E. *et al.* Hypertension in older adults: assessment, management, and challenges. *Clinical Cardiology*, v. 43, n. 2, p. 99-107, 2019. DOI: https://doi.org/10.1002/clc.23303.

PALOMINO, D. C. T.; MARTI, L. C. Chemokines and immunity. *Einstein (São Paulo)*, v. 13, n. 3, p. 469-473, 2015. DOI: https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RB3438.

PAPAZIAN, L.; KLOMPAS, M.; LUYT, C.-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Medicine*, v. 46, n. 5, p. 888-906, 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/s00134-020-05980-0.

PEIRÓ, T.; PINTO, C.; CAVALCANTI, S. et al. Chemokines and inflammatory mediators in respiratory disease. *Mediators of Inflammation*, v. 2017, Article ID 1234567, 2017. https: //doi:10.1089/jir.2008.0027**.**

POVOA, P. *et al.* How to approach a hospitalized patient with pneumonia who does not respond to treatment? *Intensive Care Medicine*, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s00134-025-07903-3.

QIN, R. *et al.* Role of chemokines in the crosstalk between tumor and tumor-associated macrophages. *Clinical and Experimental Medicine*, v. 23, n. 5, p. 1359-1373, 2022. DOI: https://doi.org/10.1007/s10238-022-00888-z.

QUEIROZ, C. F. *et al.* Inflammatory and immunological profiles in patients with COPD: relationship with FEV1 reversibility. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 42, n. 4, p. 241-247, 2016. DOI: https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000122.

REYES, L. F. *et al.* Factors associated with mortality in nosocomial lower respiratory tract infections: an ENIRRI analysis. *Antibiotics*, v. 14, n. 2, p. 127, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics14020127.

RIERA-MARTINEZ, L. *et al.* The role of IL-33/ST2 in COPD and its future as antibody therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 8702, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms24108702.

RODRIGUES, M. A.; PIRES, J. F. Tabagismo e mortalidade em pacientes hospitalizados: evidências recentes. *Arquivos Brasileiros de Saúde*, v. 74, n. 5, p. 457-464, 2018.

ROSENZWEIG, S. D.; HOLLAND, S. M. Recent insights into the pathobiology of innate immune deficiencies. *Current Allergy and Asthma Reports*, v. 11, p. 369-377, 2011. DOI: https://doi.org/10.1007/s11882-011-0212-9.

ROTHBERG, M. B. Community-acquired pneumonia. *Annals of Internal Medicine*, v. 175, n. 4, p. 49-64, 2022. DOI: https://doi.org/10.7326/aitc202204190.

RUAN, Q. *et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19. *Intensive Care Medicine*, v. 46, p. 846-848, 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x.

SAWANT, K. V. *et al.* Neutrophil recruitment by chemokines CXCL1/KC and CXCL2/MIP2: role of CXCR2 activation and glycosaminoglycan interactions. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 109, n. 4, p. 777-791, 2020. DOI: https://doi.org/10.1002/JLB.3A0820-207R.

SENA, L. *et al.* Quimiocinas e sua importância na infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 11, n. 3, p. 326-332, 2013. DOI: https://doi.org/10.9771/cmbio.v11i3.6021.

SHAO, Z. *et al.* Identification and mechanism of G protein-biased ligands for chemokine receptor CCR1. *Nature Chemical Biology*, v. 18, n. 3, p. 264-271, 2021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41589-021-00918-z.

SIMATS, A. *et al.* CCL23: a new CC chemokine involved in human brain damage. *Journal of Internal Medicine*, v. 283, n. 5, p. 461-475, 2018. DOI: https://doi.org/10.1111/joim.12738.

SINHA, P. *et al.* Is a "cytokine storm" relevant to COVID-19? *JAMA Internal Medicine*, v. 181, n. 9, p. 1152-1154, 2021.

SITAS, F. *et al.* Smoking and epidemics of respiratory infections. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 99, n. 2, p. 164-165, 2020. DOI: https://doi.org/10.2471/blt.20.273052.

SOUZA, K. Z. F. N.; ASSIS, E. V.; BACCI, M. R. Perfil de biomarcadores inflamatórios de pacientes com pneumonia em hospital do alto sertão paraibano. *Id On Line: Revista de Psicologia*, v. 15, n. 57, p. 391-406, 2021. DOI: https://doi.org/10.14295/idonline.v15i57.3202.

TEGEGNE, E. M.; GETE, B. C.; DEMISSIE, D. B. Prevalence of ventilator-associated pneumonia and associated factors among intubated adult patients admitted in public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. *Frontiers in Medicine*, v. 12, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1500901.

TORRES, A.; CECCATO, A.; FERRER, M. Biomarkers in community-acquired pneumonia: toward precision medicine. *European Respiratory Review*, v. 30, n. 159, 2021.

TUFAIL, A. *et al.* Convergent construction of N-terminally modified CCL5 chemokines for photoaffinity receptor pull-down using cross-aldol bioconjugations. *RSC Chemical Biology*, v. 6, n. 11, p. 1772-1778, 2025. DOI: https://doi.org/10.1039/d5cb00162e.

UTSUNOMIYA, H. *et al.* Infrapatellar fat pad fibrosis and macrophage infiltration are attenuated by CCL2 blockade in a rat osteoarthritis model. *Arthritis Research & Therapy*, v. 21, n. 1, p. 1-13, 2019. DOI: https://doi.org/10.1186/s13075-019.

VARDAVAS, C. I.; NIKITARA, K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tobacco Induced Diseases*, v. 18, p. 20, 2020. DOI: https://doi.org/10.18332/tid/119324.

WANG, W. *et al.* Inhibitory effect of CCL23/TFAP4 on cell proliferation, invasion and angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Bioengineered*, v. 13, n. 1, p. 1626-1636, 2022. DOI: https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2021125.

WEI, Z.; CHEN, Y.; DONG, P.; LIU, Z.; LAI, X.; WANG, N.; LI, H.; WANG, Q.; YANG, Y.; MENG, F. CXCL9/CXCL10 as biomarkers for monitoring treatment responses in pulmonary TB patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, v. 24, art. 1037, 2024. DOI: 10.1186/s12879-024-09939-0

WOLSZCZAK-BIEDRZYCKA, B. *et al.* Chemokines as potential biomarkers for predicting the course of COVID-19: a review. *Frontiers in Immunology*, v. 16, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1662643.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Pneumonia*. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia. Acesso em: 15 mar. 2026.

YANG, Y. *et al.* Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict progression in COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 146, n. 1, p. 119-127, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.027.

YANG, Y.; ZHONG, Y. Impact of frailty on pneumonia outcomes in older patients: a systematic review and meta-analysis. *European Geriatric Medicine*, 2024.

ZHANG, Y. *et al.* The role of IL-18 and IL-33 in bronchoalveolar lavage fluid of children with severe community-acquired pneumonia complicated with pleural effusion. *Frontiers in Pediatrics*, v. 13, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fped.2025.1560328.

ZHAO, X. *et al.* CXCL8 modulates M0 macrophage proliferation and polarization to influence tumor progression in cervical cancer. *Scientific Reports*, v. 15, p. 790, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-024-81726-y.

ANEXO I
APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

UNIVERSIDADE DE UBERABA - UNIUBE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE RESPOSTA IMUNE E COLONIZAÇÃO ORAL E DESENVOLVIMENTO DE PNEUMONIA ASSOCIADA A VENTILAÇÃO MECÂNICA
Pesquisador: Ruchele Dias Nogueira
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 76451423.0.0000.5145
Instituição Proponente: SOCIEDADE EDUCACIONAL UBERABENSE
Patrocinador Principal: Sociedade Educacional Uberabense

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.511.664

Apresentação do Projeto:
Trata-se de um pedido de emenda ao projeto "ASSOCIAÇÃO ENTRE RESPOSTA IMUNE E COLONIZAÇÃO ORAL E DESENVOLVIMENTO DE PNEUMONIA ASSOCIADA A VENTILAÇÃO MECÂNICA", sob responsabilidade da profa. Dra. Ruchele Dias Nogueira. O referido pedido de emenda é justificado pela necessidade de se avaliar a presença de quimiocinas pró-inflamatórias nas amostras coletadas com a finalidade de comparar os futuros resultados com a presença microbiana e desenvolvimento de pneumonia.

Foram observadas alterações concernentes a emenda nos seguintes tópicos:

1) Resumo: "Analises de citocinas e imunoglobulinas também serão realizadas";
2) Hipótese: "Há uma correlação positiva entre a detecção de espécies microbianas e mediadores pró inflamatórios na cavidade oral e aspirado traqueal de pacientes com PAVM";
3) Objetivo Primário: "Avaliar a presença de quimiocinas pró-inflamatórias em swab de cavidade oral de pacientes com quadros respiratórios";
4) Metodologia: "As amostras coletadas serão congeladas a -70C e posteriormente analisadas por ensaio imunoenzimático (ELISA) para determinar os níveis de CCL23, CCL15, CXCL2 e CXCL6 utilizando pares de anticorpos específicos comercialmente disponíveis de acordo com as recomendações do fabricante (Duo Set, R&D Systems, e Thermo Fischer)".

Endereço: Av. Nene Sabino, nº 1801 - Bloco C, sala 2C09 - Campus Aeroporto
Bairro: Universitário **CEP:** 38.055-500
UF: MG **Município:** UBERABA
Telefone: (34)3319-6645 **Fax:** (34)3314-8910 **E-mail:** cep@uniube.br

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar a correlação de detecção de bactérias no biofilme oral, saliva e aspirado traqueal de pacientes com indicação de entubação e associar com o desenvolvimento de PAVM. Avaliar a presença de quimiocinas pró-inflamatórias em swab de cavidade oral de pacientes com quadros respiratórios.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os benefícos superam eventuais riscos.

Riscos:

O presente projeto não apresenta riscos aos participantes por se tratar de coletas seguras, indolores e rotineiras do protocolo de entubação.Existe o risco de perda de confidencialidade dos dados, para que isto não ocorra seu nome ou qualquer identificação sua (voz, foto, etc) jamais aparecerá. Os seus dados serão confidenciais e repassados para terceiros, somente após a devida anonimização por codificação.

Benefícios:

Os benefícios aos participantes concentrar-se-ão na vigília e manutenção da boa saúde oral durante a entubação, com controle de biofilmes orais através das medidas de escovação e profilaxia. Para a comunidade científica, profissionais da área, os resultados elucidarão o papel da cavidade bucal na entrada e colonização de micro-organismos no pulmão e consequentente desenvolvimento da PAVM.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pedido de emenda complementam a proposta positivamente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentado um novo "PB" contendo as alterações proposta mediante pedido de emenda (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2536442_E1).

Recomendações:

Sem recomendações.

UNIVERSIDADE DE UBERABA - UNIUBE

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com a analise realizada, considero o pedido de emenda como APROVADO, salvo melhor juízo feito pelo demais membros do CEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em 16/04/2025 a plenária votou de acordo com o relator, pela aprovação da emenda. Ressalte-se, em tempo, que o pesquisador é o direto responsável pela pesquisa, devendo apresentar dados solicitados pelo CEP, ou pela CONEP, a qualquer momento; manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob guarda e responsabilidade, por 5 (cinco) anos após a pesquisa; informar e justificar qualquer alteração na pesquisa, e apresentar o relatório final do projeto desenvolvido ao CEP, conforme Res. 466/2012, Capítulo XI, Artigo XXI.2 alíneas D e F (na página do CEP-UNIUBE encontra-se um modelo de relatório final/parcial).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2536442_E1.pdf	10/04/2025 14:25:00		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	intubacaotermoCE.doc	11/12/2023 10:28:30	Ruchele Dias Nogueira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2811PROJETOENTUBACAO.docx	11/12/2023 10:27:41	Ruchele Dias Nogueira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	INTUBACAOMODELO_DECLARAcaO_PESQUISADOR.DOCX	11/12/2023 10:27:00	Ruchele Dias Nogueira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartaAutorizacaoHospitalRegional.pdf	11/12/2023 10:26:01	Ruchele Dias Nogueira	Aceito
Folha de Rosto	pagina_rosto_entubacao_assinada.pdf	11/12/2023 10:21:18	Ruchele Dias Nogueira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Nene Sabino, nº 1801 - Bloco C, sala 2C09 - Campus Aeroporto
Bairro: Universitário **CEP:** 38.055-500
UF: MG **Município:** UBERABA
Telefone: (34)3319-6645 **Fax:** (34)3314-8910 **E-mail:** cep@uniube.br



UBERABA, 16 de Abril de 2025

Assinado por:
NELSON RANNIERI TIRONE
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Nene Sabino, nº 1801 - Bloco C, sala 2C09 - Campus Aeroporto
Bairro: Universitário **CEP:** 38.055-500
UF: MG **Município:** UBERABA
Telefone: (34)3319-6645 **Fax:** (34)3314-8910 **E-mail:** cep@uniube.br

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do participante da pesquisa: _____

Nome do responsável _____

Título do projeto: **ASSOCIAÇÃO ENTRE CONDIÇÃO E COLONIZAÇÃO ORAL E DESENVOLVIMENTO DE PNEUMONIA ASSOCIADA A VENTILAÇÃO MECÂNICA**

Instituição onde será realizado: *Universidade de Uberaba* Avenida Nenê Sabino, 1801 - (34)33198913 e *Hospital Regional José de Alencar*

Responsável: *Ruchele Dias Nogueira Geraldo Martins, CRO/MG 51079 - ruchele.nogueira@uniube.br*.

CEP-UNIUBE: Av. Nenê Sabino, 1801- 38055-500-Uberaba/MG, tel: 34-3319-8816 e-mail: cep@uniube.br

Você está sendo convidado para participar do projeto "**ASSOCIAÇÃO ENTRE CONDIÇÃO E COLONIZAÇÃO ORAL E DESENVOLVIMENTO DE PNEUMONIA ASSOCIADA A VENTILAÇÃO MECÂNICA**", de responsabilidade do(a) Prof(a). Dr(a). Ruchele Dias Nogueira Geraldo Martins, cirurgiã dentista registrada no Conselho Regional de Odontologia de Minas Gerais com o nº 51079. O CEP/UNIUBE é um grupo de profissionais da Universidade de Uberaba criado para defender as pessoas que participam da pesquisa para que não sejam lesadas, tenham riscos e que suas informações e identificações não sejam espalhadas.

Este projeto tem como objetivo detectar possíveis associações entre micro-organismos encontrados em amostras traqueal e oral, dados de condição oral e desenvolvimento de pneumonia após a entubação e também avaliar a presença de moléculas pró-inflamatórias (quimiocinas) nestas amostras. Este projeto se justifica pela necessidade de se investigar o desenvolvimento de pneumonias em pacientes submetidos a intubação traqueal, por aumentar os riscos de morte do paciente. Os micro-organismos envolvidos na infecção são muito variados, mas há fortes evidências, de que, as bactérias da boca e as condições orais do paciente, podem estar associadas ao desenvolvimento destas pneumonias.

Se aceitar participar desse projeto, você autoriza que, antes do processo de intubação e após 4 dias seguintes e depois uma vez na semana, cirurgiões dentistas, envolvidos no projeto, realizem coletas de sua saliva e da massa de bactérias que se acumulam ao redor dos seus dentes. Em seguida, realizem

um exame clínico e limpeza da sua boca. As amostras traqueais serão coletadas pela equipe especializada na unidade.

Estas amostras serão encaminhadas para análises laboratoriais para detecção de bactérias. Os resultados destas análises ficarão a sua disposição, para seu conhecimento. Após as coletas iniciais você será entrevistado e um questionário sobre sua saúde geral e odontológica. Após esta entrevista, o pesquisador lhe dará instruções sobre higiene e prevenção de doenças orais, como a cárie e doença periodontal. Estes dados poderão dar informações aos profissionais e pacientes da importância da boca e sua condição na prevenção e desenvolvimento das pneumonias em intubados.

Os desconfortos serão mínimos, pois as coletas não causarão dor e não serão invasivas. Os materiais serão coletados por pessoas experientes e que tomarão todo o cuidado para que nenhum risco ocorra. Se ocorrerem, serão passageiras. Os seus dados serão mantidos em sigilo e utilizados apenas com fins científicos, tais como apresentações em congressos e publicação de artigos científicos. Existe o risco de perda de confidencialidade dos dados, para que isto não ocorra seu nome ou qualquer identificação sua (voz, foto, etc) jamais aparecerá. Os seus dados serão confidenciais e repassados para terceiros, somente após a devida anonimização por codificação. Os bancos de dados terão senhas e somente os responsáveis pela pesquisa terão acesso às informações do questionário assegurando-se o compromisso profissional com o sigilo absoluto das informações no TCLE. Pela sua participação no estudo, você não receberá nenhum pagamento e também não terá nenhum custo. Você pode parar de participar a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo para você ou para seu tratamento/atendimento. Sinta-se à vontade para solicitar, a qualquer momento, os esclarecimentos que você julgar necessários. Caso decida-se por não participar, ou por não ser submetido a algum procedimento que lhe for solicitado, nenhuma penalidade será imposta a você, nem seu tratamento ou atendimento será alterado ou prejudicado.

Caso participe dessa pesquisa, você poderá ter acesso aos resultados encontrados, quando ela for concluída. Para isso deixe um e-mail para envio: _____

Você receberá uma via desse termo, assinada pelo responsável pela pesquisa, onde consta a identificação e os telefones da equipe de pesquisadores, caso você queira entrar em contato com eles.

_____

Nome do paciente/responsável e assinatura

_____

Prof. Dra Ruchele Dias Nogueira Geraldo Martins – CRO/MG 51079

IDENTIFICAÇÃO E HISTÓRIA SOCIAL

<table>
<tr><td colspan="4">Nome:</td></tr>
<tr><td>Data de Nascimento

___/___/_____</td><td>Sexo: ☐ Masculino
☐ Feminino</td><td colspan="2">Etnia (auto-declarada ou declarada pelos pais/responsável)
☐ Branco ☐ Negro ☐ Amarelo
☐ Pardo ☐ Índio</td></tr>
<tr><td>Cidade onde nasceu:</td><td>Nacionalidade:</td><td colspan="2">Ensino: ☐ infantil ☐ fundamental:___
☐ médio: ____ ☐ não frequenta escola
Tipo de escola: ☐ pública ☐ particular</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome da mãe
Idade: Profissão:</td><td>RG ou CPF</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do pai
Idade: Profissão:</td><td>RG ou CPF</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do responsável
Idade: Profissão:</td><td>RG ou CPF</td></tr>
<tr><td colspan="2">Grau de escolaridade da mãe
☐ analfabeto ☐ fundamental incompleto
☐ fundamental completo ☐ médio incompleto
☐ médio completo ☐ superior incompleto
☐ superior completo ☐ pós graduação</td><td colspan="2">Grau de escolaridade do pai
☐ analfabeto ☐ fundamental incompleto
☐ fundamental completo ☐ médio incompleto
☐ médio completo ☐ superior incompleto
☐ superior completo ☐ pós graduação</td></tr>
<tr><td colspan="2">Grau de escolaridade do responsável
☐ analfabeto ☐ fundamental incompleto
☐ fundamental completo ☐ médio incompleto</td><td colspan="2">Grau de parentesco do responsável</td></tr>
</table>

☐ médio completo ☐ superior incompleto ☐ superior completo ☐ pós graduação			
Endereço			**Complemento**
Bairro		**Cidade**	**CEP**
Quantos cômodos tem sua casa?	**Quantas pessoas moram com você?**		**Renda familiar:**
Telefone (residencial)	**Telefone (comercial)**	**Celular**	**Telefone de contato**
Email:			

HISTÓRIA MÉDICA

ANTECEDENTES FAMILIARES

Há relato na família de Diabetes, Epilepsia, Cardiopatia, Hipertensão, Câncer; Hepatite, Problemas comportamentais ou neurológicos, AIDS, Sífilis: (anotar quais e grau de parentesco)

_____

_____

_____

_____

Doenças de infância:

( ) sarampo ( ) caxumba( ) catapora ( ) difteria ( ) coqueluche ( ) diabetes

( ) bronquite ( ) anemia ( ) asma ( ) visão ( ) audição ( ) coração ( ) pulmões

( ) pele ( ) estômago ( ) intestino ( ) fígado ( ) rins ( ) bexiga

( ) tireóide ( ) hormonal ( ) hemorragia( ) rinite alérgica

( ) outras. Especifique os problemas: _____

Já esteve hospitalizado? ( ) não ( ) sim. Motivo:

_____

Tem alergia? ( ) não ( ) sim. A quê?

_____

A vacinação está em dia? ( ) não ( ) sim Quais?:

_____

Já teve/tem hoje algum dos problemas abaixo:

Hemorragias( ) Convulsão( ) Desmaios ( ) Problema Cardíaco ( ) Diabetes ( )

Febre Reumática ( ) Aids ( ) Anemia ( ) Transtornos Alimentares ( ) Refluxo ( )

Deficit de atenção ( ) Hperatividade ( ) Problema comportamental ( ) Doença auto imune ( )

HISTÓRIA ODONTOLÓGICA E HÁBITOS

Quando procurou um dentista pela ultima vez ?_____

Realizou o tratamento? ( ) Sim ( ) Não Qual o motivo? _____

Terminou o Tratamento? ( ) Sim ( ) Não Qual o motivo? _____

Dieta: Avaliação do diário alimentar (Cirurgião Dentista) ( ) Dieta cariogênica ( ) Dieta não cariogênica

Com que frequência escova os dentes? _____Em qual horario?

_____

Usa fio dental? ( ) Não ( ) Sim. Quando? _____

Faz bochechos em casa? ( ) Não ( ) Sim Qual produto?_____

Já recebeu orientação de higiene bucal? ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei

EXAME CLINICO

1 EXAME FÍSICO GERAL Altura: _____m Peso: _____kg

2 EXAME FÍSICO EXTRA-BUCAL

Gânglios linfáticos ( ) normal ( ) alterado, Obs: _____

ATM ( ) normal ( ) alterado, Obs:_____

Musculatura Facial ( ) normal ( ) alterado, Obs:_____

Simetria Facial ( ) não ( ) sim, Obs: _____

Linha media facial ( ) normal ( ) alterado, Obs: _____

Perfil facial ( ) reto ( ) convexo ( ) côncavo

Selamento labial ( ) adequado ( ) inadequado

Respiração ( ) nasal ( ) bucal ( ) mista

3 EXAME FÍSICO INTRA-BUCAL

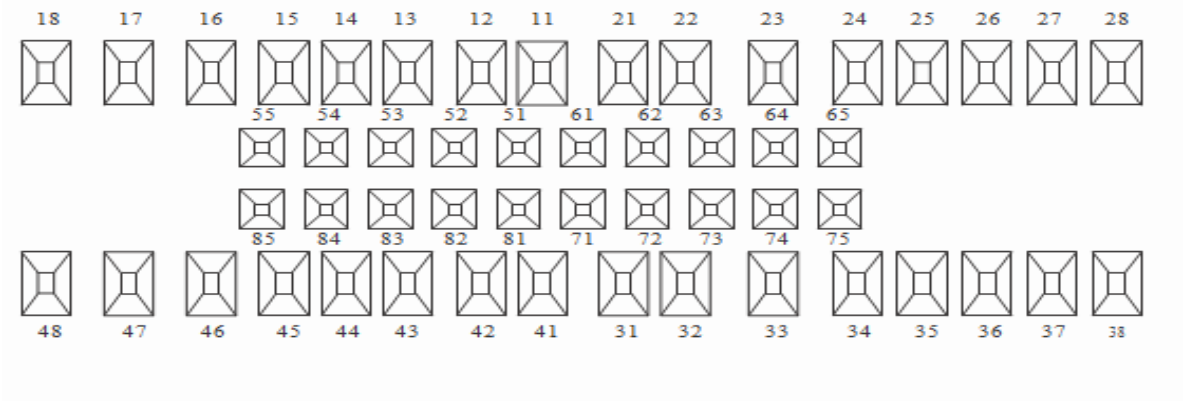
Alteração de tec. mole ( ) não ( ) sim, Obs:_____

4 EXAME CLÍNICO

Forma facial ( ) Mesofacial ( ) Braquifacial ( ) Dolicofacial

Perfil Facial ( ) Reto ( ) Côncavo ( ) Convexo

ODONTOGRAMA



Estado atual dos dentes

55_____65_____75_____85_____
54_____64_____74_____84_____
53_____63_____73_____83_____
52_____62_____72_____82_____
51_____61_____71_____81_____

18_____28_____38_____48_____
17_____27_____37_____47_____
16_____26_____36_____46_____
15_____25_____35_____45_____

14_____24_____34_____44_____
13_____23_____33_____43_____

12_____22_____32_____42_____
11_____21_____31_____41_____

APÊNDICE I
FOTOS ARQUIVO PESSOAL

Foto 1: Amostras sendo agitadas



Fonte: Arquivo pessoal

Foto 2: Transferência para placa



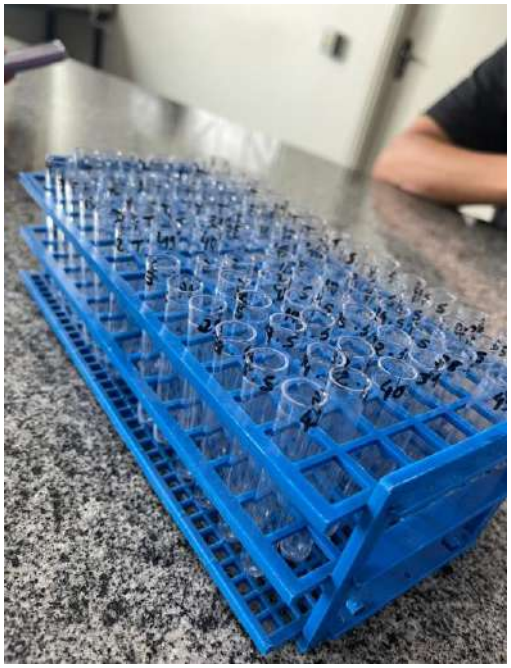
Fonte: Arquivo pessoal

Foto 3: Tampão de lavagem



Fonte: Arquivo pessoal

Foto 4: Conteúdo nos tubos para testes



Fonte: Arquivo pessoal

Foto 5: Tubo de amostra sendo inserido no CBA



Fonte: Arquivo pessoal

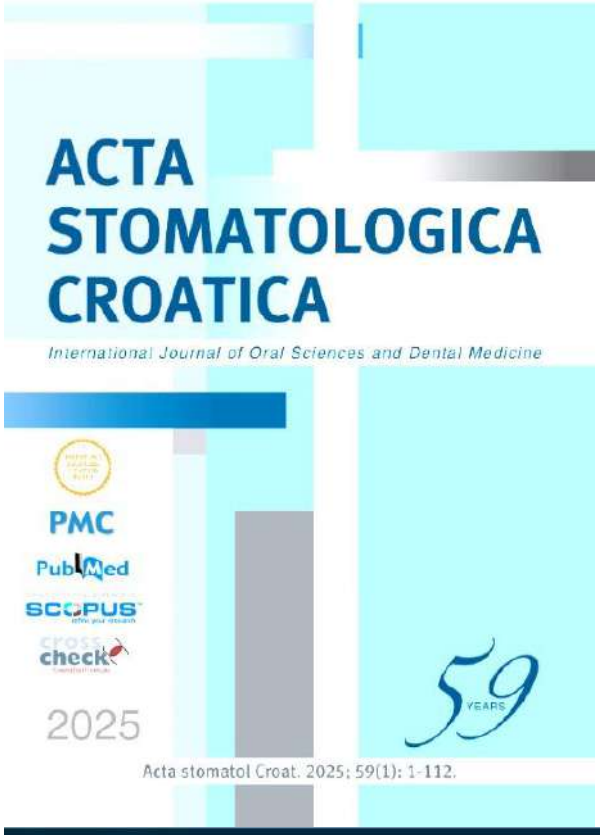
Foto 6: Citômetro BD FACSCanto II

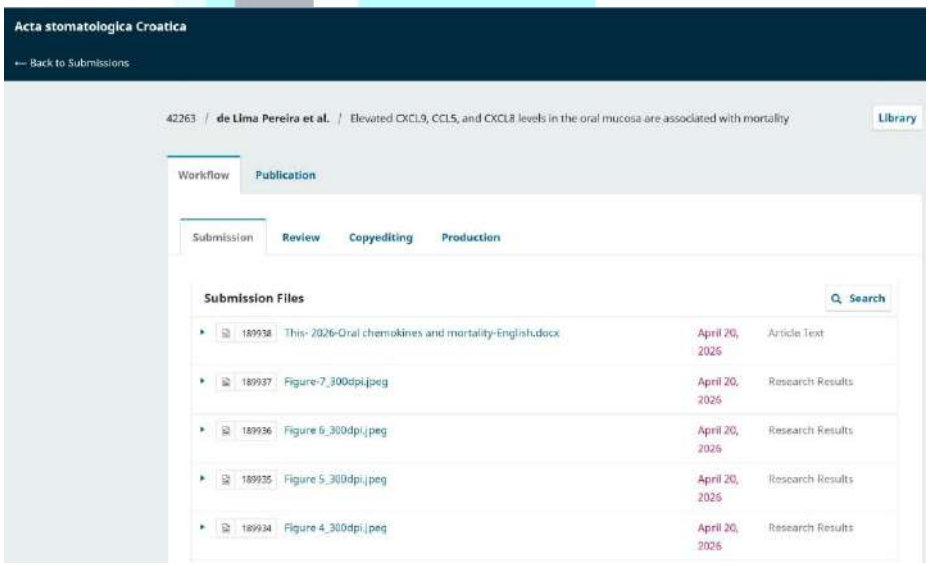


Fonte: Arquivo pessoal

APÊNDICE II

REVISTA DE SUBMISSÃO DO ARTIGO





Instructions for the authors
Upute autorima

Instructions for publishing of articles in Acta Stomatologica Croatica (ASCRO) are made in accordance with the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors – uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (www.ICMJE.org).

The journal publishes articles on dental medicine and related areas which have not been published so far. All the received papers are submitted to scientific peer-review evaluation by two or more reviewers.

Acta stomatologica Croatica (ASCRO) follows the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines (https://publicationethics.org/resources/guidelines).

All submitted manuscripts are checked for text similarity with CrossRef Similarity Check software (https://www.crossref.org/services/similarity-check/). Manuscripts that are plagiarized will be handled following the COPE flowcharts (http://publicationethics.org/resources/flowcharts) and International Committee of Medical Journal Editors guidelines.

There is no Article Processing Fee (APC) for authors.

Authors are not charged a fee for publishing an article.

Text setup

Texts are to be electronically submitted in English at www.ascro.hr.

Scientific papers articulately written can have up to 15 pages, while case studies can have up to 8 pages with double line spacing and font size 12 (Times New Roman). The authors' names and adresses should not appear in the body of the manuscript, to preserve anonymity. All figures and tables are included and should be placed at the end of a document.

Text components

- **Compliance** – the principal author signs the confirmation on his behalf and on behalf of the co-authors for the publication and transfer of ownership rights.
  "The undersigned author transfers the ownership rights over this manuscript (please specify the manuscript's title) to the publisher in case the manuscript is published. Authors retain the copyright. The undersigned author guarantees that the manuscript is original, that it is not being considered for publication in another journal and that it has not been already published. I undersigned this work and I accept responsibility for the publication of this material on behalf of the author and all the co-authors."
- **Title** (up to 80 characters) - the authors have to suggest the abbreviated article title (up to 30 characters) which will be printed as the running title.
- **Abstract** (up to 250 words) should not be descriptive; instead it has to be structured in several basic parts: Objective of work, Materials and Methods, Results and Conclusions. Under the summary there should be two to five key words essential for identification and classification of the article's contents, which will help in the composition of the descriptor. NLM descriptors can be found on http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html.
- **Introduction** should represent a concise and plain problem overview and research objective. Papers directly related to the problem elaborated in the article should be briefly mentioned.
- **Materials and Methods** implemented in the work should be displayed briefly, but detailed enough to enable the reader to repeat the described research. This chapter should be structured in three parts. 1 Procedures are shown according to the chronological order of their implementation; 2 Exact description of materials (samples); 3 Statistical procedures applied in the result analysis.
- **Results** should be represented clearly and precisely without any additional comments and comparisons. It is necessary to mark the spots where tables and pictures will be shown.
- **Discussion** is a part of the paper which gives the author the freedom of overview and comparison of his own results with the same or with similar studies published in the past.
- **Conclusion** is a separate chapter of the paper, brief and concise. It follows the discussion and extracts the most important conclusions of the research. We can refer to them as enumeration.

Upute za objavljivanje radova u časopisu *Acta Stomatologica Croatica (ASCRO)* pripremljene su u skladu s preporukama Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa – ujednačeni zahtjevi za predaju u biomedicinskim časopisima (www.ICMJE.org).

U časopisu se tiskaju još neobjavljeni članci iz stomatologije i srodnih područja. Svi radovi podliježu postupku vrjednovanja - stručnoj recenziji dvaju ili više recenzenata.

Acta stomatologica Croatica (ASCRO) prati smjernice "Committee on Publication Ethics (COPE)" (https://publicationethics.org/resources/guidelines) te se svaki rad poslan u ASCRO analizira koristeći CrossRef Similarity Check software (https://www.crossref.org/services/similarity-check/). U slučaju da se posumnja na plagijat, ASCRO tada postupa prema smjernicama COPE-a (http://publicationethics.org/resources/flowcharts) i International Committee of Medical Journal Editors.

Ne postoji naknada za obradu članaka (APC) za autore.

Autorima se ne naplaćuje naknada za objavljivanje članka.

Priprema rukopisa

Rukopisi se zaprimaju elektroničkim putem (www.ascro.hr) i moraju biti napisani engleskim jezikom.

Tekst znanstvenih, stručnih i preglednih radova može imati najviše 15 stranica, a prikazi slučajeva 8 stranica dvostrukog proreda i veličine slova od 12 točaka (Times New Roman). Imena autora i adresa se ne bi smjela navoditi u radu, kako bi se sačuvala anonimnost autora. Sve slike i tablice su uključene i nalaze se na kraju dokumenta.

Sastavnice rukopisa

- **Suglasnost** – glavni autor potpisuje potvrdu u svoje ime i u ime koautora za objavu i prijenos prava vlasništva rukopisa.
  „Dolje potpisani autor prenosi vlasnička prava nad ovim rukopisom (navedite naslov rukopisa) na izdavača u slučaju da rukopis bude objavljen. Autori zadržavaju autorska prava. Potpisani autor jamči da je rukopis originalan, da se ne razmatra za objavu u drugom časopisu i da nije već objavljen. Potpisao sam ovaj rad i prihvaćam odgovornost za objavu ovog materijala u ime autora i svih koautora."
- **Naslov** članka (do 80 znakova) - potrebno je da autori predlože skraćeni naslov članka (do 30 znakova).
- **Sažetak** (do 250 riječi) - ne smije biti opisan, nego strukturiran u nekoliko osnovnih dijelova s prikazom svrhe rada, ispitanika i postupaka, rezultata te zaključka. Ispod sažetka valja napisati dvije do pet ključnih riječi prema "MeSH-u" najvažnijih za identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada, a to će pomoći u sastavljanju deskriptora. Deskriptori NLM-a nalaze se na adresi http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html
- **Uvod** - treba biti kratak i jasan prikaz problema i svrhe istraživanja. Kratko se spominju radovi u izravnoj vezi s problemom koji obrađuje članak.
- **Materijali i postupci** - predstavljaju se kratko, ali dovoljno da se čitatelju omogući ponavljanje opisanog istraživanja. To poglavlje moralo bi sadržavati tri dijela: 1 - plan postupaka prikazuje se prema kronološkom redu primjene; 2 - točan opis materijala (uzoraka); 3 - statistički postupci primijenjeni u analizi rezultata.
- **Rezultati** - treba ih opisati jasno i precizno, bez dodatnih komentara i usporedbi. Potrebno je označiti na kojim će stranicama biti tablice i slike.
- **Rasprava** - dio rada koji autoru daje mogućnost prikaza i usporedbe vlastitih rezultata s istim ili sličnim već objavljenim studijama.
- **Zaključak** - to je posebno poglavlje članka i mora biti kratko i koncizno. Nastavlja se na raspravu i sažima najvažnije zaključke istraživanja. Moguće ih je navesti kao nabrajanje.

- **Tables:** Each table is made in Word or Excel and it should be placed at the end of the article, not inside the text. The tables should be ordinal numbers which are associated with the text. Tables' titles should be written on a separate page.
- **Images:** Charts, photos, diagrams, x-rays – these are all considered images. Each image must have an ordinal number related to the order of appearance inside the text. Each image must also have a description. Photos and x-rays have to be delivered in JPEG or GIF format with the 300 DPI resolution. Reproduction and taking over of the photos is not allowed without specifying the authorship. The images' titles should be written on a separate page. The paper should contain a reasonable number of tables and images (up to 10).
- **Literature** used in the paper should be indicated in Arabic numbers in the order of appearance and quoting in the paper. It should be cited according to the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (www.ICMJE.org). Abbreviations of the journals' titles are used according to the Medline/PubMed.

Classification of articles

Articles published in ASCRO are classified as: Original scientific paper, preliminary (short) communication, professional paper, review article, case report. Review articles are published by invitation from the Editor-in-Chief by acclaimed professionals in distinct fields of dental medicine.

The number of authors in case reports may not exceed a total of 5 authors.

Ethical guidelines

The authenticity of the work is being guaranteed by the authors and reviewers. All the studies must be in accordance with the principles of the Helsinki declaration (World Health Authority – 1975). Articles which have not been prepared in accordance with these instructions will not be accepted for further proceedings by the International editorial board. When reporting experiments on human subjects, clearly indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional or regional) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2002 (available at http://www.wma.net/e/policy/b3.htm). Do not use patients' names, initials, or hospital numbers, especially in illustrative material. When reporting experiments on animals, clearly indicate whether the institution's or a national research council's guide for, or any national law on the care and use of laboratory animals was followed.

Peer review process

ASCRO is a peer-reviewed journal. Manuscripts are reviewed by several other experts in the field before the article is published in the journal in order to ensure the article's quality. At least two reviewers must evaluate the manuscript positively. The reviewers do not know who the author of the article because the reviews are double blind.

Informed consent for research on patients

Research conducted on patients and volunteers and the use of images for publication must be in accordance with the propositions of the Ethics Committee. There must be informed consent for said documents. All the mentioned information about the approval of the Ethics Committee must be documented in the manuscript. Author must retain written informed consent.

Acknowledgements and possible conflict of interest

All sources of funding (including private, public and commercial) of papers submitted for publication, as well as possible authors' conflict of interest (informal agreements with commercial companies, consultancy work, and sponsored lectures on behalf of manufacturers or dealers of pertaining materials) must be clearly disclosed at the end of manuscript under the heading „Acknowledgements". Individuals who helper in study or manuscript preparations and are not listed as coauthors should also be listed there. For more information, please visit:
http://www.icmje.org/ethical_4conflicts.html.

Address of the Editor's office for all the necessary correspondence

www.ascro.hr
ascro-editor@sfzg.hr

Acta Stomatologica Croatica
Gundulićeva 5, HR-10000 Zagreb, Croatia
Phone: +385 (1) 4802 111, Fax: +385 (1) 4802 159

- **Tablice** - svaka se tablica izraduje u Wordu ili Excelu na kraju članka, a ne u tekstu. Tablica mora imati redni broj koji ju povezuje s tekstom. Naslovi tablica ispisuju se na posebnoj stranici.
- **Slike** - slikama se smatraju grafikoni, fotografije, sheme, rendgenske snimke... Svaka slika mora imati redni broj prema redoslijedu u tekstu te opis. Fotografije i rendgenske snimke moraju biti dostavljene u formatu JPEG ili GIF s rezolucijom 300 DPI. Reproduciranje fotografija i preuzimanje slika nije dopušteno, ako nije navedeno autorstvo. Naslovi slika ispisuju se na posebnoj stranici. Članak mora biti ilustriran slikama i tablicama (ukupno do 10).
- **Literatura** - označava se arapskim brojevima, redoslijedom kako se pojavila i citirala u radu, a navodi se prema preporukama Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (www.ICMJE.org). Kratice naslova časopisa navode se prema Medline/PubMed.

Klasifikacija radova

Radovi koji se objavljuju u ASCRO-u klasificiraju se kao: izvorni znanstveni rad, znanstveno priopćenje, stručni rad, pregledni rad i prikaz slučaja. Pregledne radove publiciraju na poziv glavnog urednika priznati stručnjaci na određenim područjima rada u stomatologiji.

Broj autora na prikazima slučaja ne smije prelaziti ukupno 5 autora.

Etičke smjernice

Za vjerodostojnost rada odgovaraju autori i recenzenti. Sva istraživanja moraju biti u skladu s načelima Helsinške deklaracije (World Health Authority – 1975). Radovi koji nisu pripremljeni prema navedenim uputama Međunarodnog uredivačkog odbora neće biti upućeni na daljnji postupak. Kod opisa istraživanja na ljudima, jasno naznačite jesu li postupci bili u skladu s etičkim načelima odgovornog povjerenstva (ustanove ili regije) i u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975, revidiranoj 2002. (dostupnoj na http://www.wma.net/e/policy/b3.htm). Nemojte koristiti imena bolesnika, inicijale ili brojeve kartona. Kod opisa istraživanja na životinjama, jasno naznačite jesu li poštivane smjernice mjerodavne ustanove ili državnog zakona o njezi i uporabi laboratorijskih životinja.

Recenzentski postupak

ASCRO je recenzirani časopis. Rukopise pregledava nekoliko drugih stručnjaka u tom području prije objave članka u časopisu kako bi se osigurala kvaliteta članka. Najmanje dva recenzenta moraju pozitivno ocijeniti rukopis. Recenzenti ne znaju tko je autor članka jer su recenzije dvostruko slijepe.

Informirani pristanak za istraživanje na pacijentima

Istraživanja provedena na pacijentima i dobrovoljcima te korištenje slika za objavljivanje moraju biti u skladu sa propozicijama Etičkog odbora. Za navedene dokumente mora postojati informirani pristanak. Svi navedeni podaci o odobrenju Etičkog odbora moraju biti u članku dokumentirani. Autor mora zadržati pisane privole.

Zahvale i mogući sukob interesa

Svi izvori financiranja (privatni, javni, komercijalni) radova upućenih za objavljivanje, kao i mogući sukobi interesa autora (neformalni dogovori s privrednim subjektima, ugovori o konzultatntskim angažmanima, izvođenje sponzoriranih predavanja u ime proizvođača ili prodavača predmetnih materijala) trebaju se jasno objaviti na kraju teksta pod naslovom „Zahvale". Pod „Zahvalama" se popisuju ljudi koji su pomogli u ostvarenju studije ili pripremi teksta, a nisu suautori. Za više informacija, posjetite: http://www.icmje.org/ethical_4conflicts.html.

Adresa Uredništva za potrebnu korenspondenciju

www.ascro.hr
ascro-editor@sfzg.hr

Acta Stomatologica Croatica
Gundulićeva 5, 10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +385 (1) 4802 111
Fax: +385 (1) 4802 159