

SERGIO DINIZ FERREIRA

DOENÇA PERI-IMPLANTAR

FOLLOW-UP MICROBIOLÓGICO DE 5 ANOS E REVISÃO SISTEMÁTICA COM
META-ANÁLISE

Faculdade de Odontologia

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2016

SERGIO DINIZ FERREIRA

DOENÇA PERI-IMPLANTAR

FOLLOW-UP MICROBIOLÓGICO DE 5 ANOS E REVISÃO SISTEMÁTICA COM
META-ANÁLISE

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Odontologia área de concentração - Periodontia

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Oliveira Costa

Faculdade de Odontologia

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

F383d
2016
T

Ferreira, Sérgio Diniz

Doença peri-implantar: Follow-up microbiológico de 5 anos e revisão sistemática com meta-análise / Sérgio Diniz Ferreira. – 2016.

125 f.: il.

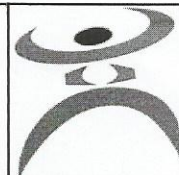
Orientador (a): Fernando de Oliveira Costa

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Periodontite. 2. Peri-implantite. 3. Fatores de risco.
I. Costa, Fernando de Oliveira. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK D047

Biblioteca da Faculdade de Odontologia - UFMG



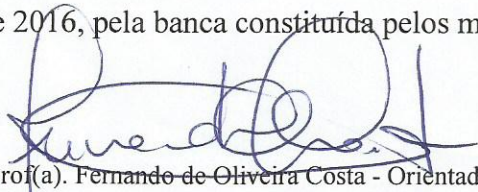
FOLHA DE APROVAÇÃO

Doença peri-implantar: Estudo microbiológico longitudinal de 5 anos e revisão sistemática com meta-análise

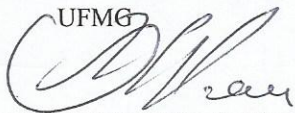
SERGIO DINIZ FERREIRA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Odontologia, área de concentração Periodontia.

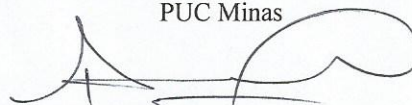
Aprovada em 01 de julho de 2016, pela banca constituída pelos membros:



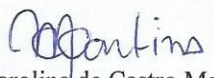
Prof(a). Fernando de Oliveira Costa - Orientador
UFMG



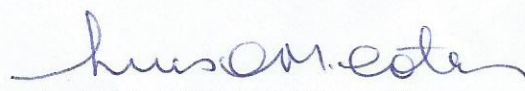
Prof(a). Peterson Antônio Dutra de Oliveira
PUC Minas



Prof(a). Davi Romeiro Aquino
UNITAU-SP

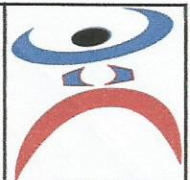


Prof(a). Carolina de Castro Martins
UFMG



Prof(a). Luis Otavio de Miranda Cota
UFMG

Belo Horizonte, 1 de julho de 2016.



ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO SERGIO DINIZ FERREIRA

Ao 1º (primeiro) dia de julho de 2016, às 14:00 horas, na sala 3418 da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, reuniu-se a Comissão Examinadora composta pelos professores Fernando de Oliveira Costa (Orientador) – FO/UFMG, Peterson Antônio Dutra de Oliveira – PUCMG, Davi Romeiro Aquino – UNITAU-SP, Carolina de Castro Martins – FO/UFMG e Luis Otavio de Miranda Cota – FO/UFMG, para julgamento da tese intitulada: **Doença peri-implantar: Estudo microbiológico longitudinal de 5 anos e revisão sistemática com meta-análise.**

O Presidente da Banca, abriu os trabalhos e apresentou a Comissão Examinadora. Após a exposição oral do trabalho pelo aluno e arguição pelos membros da banca, a Comissão Examinadora considerou o candidato:

Aprovado

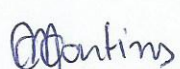
Reprovado


Finalizados os trabalhos, lavrou-se a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão. Belo Horizonte, 01 de julho de 2016.


Prof(a). Fernando de Oliveira Costa


Prof(a). Peterson Antônio Dutra de Oliveira


Prof(a). Davi Romeiro Aquino


Prof(a). Carolina de Castro Martins


Prof(a). Luis Otavio de Miranda Cota

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, minha esposa Ana Paula e aos meus filhos Julia e Tiago que são meu esteio, meu norte e razão de sempre querer evoluir.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me dado condições e por me capacitar a realizar este doutorado

A Ana Paula, minha esposa companheira que me ajudou, me deu suporte e soube entender minhas ausências durante todo este tempo de estudo e dedicação.

Aos meus filhos Julia e Tiago, que conviveram sem a minha presença durante muitos dias para que eu pudesse concluir o trabalho.

Aos meus pais pelo suporte incondicional e pelos valores que aprendi durante a vida através de seus ensinamentos.

Ao meu irmão Ronno, tia Tetê e Victor por partilharem comigo deste momento de mais uma conquista.

Ao meu orientador Fernando Costa. Obrigado mais uma vez pela paciência, ensinamentos e conselhos. A cada dia e a cada orientação aprendo mais com sua competência e capacidade.

Ao amigo Marcio Borges, por ajudar no pensamento crítico e também na capacitação profissional.

Ao professor Luis Otávio pelos seus ensinamentos e disponibilidade em ajudar.

Aos colegas de doutorado e mestrado pela convivência e aprendizado juntos. Agradecimento especial ao Sergio Antonucci, Thais Ribeiral e Barbara Nascimento na realização da revisão sistemática.

À professora Carolina Martins pela ajuda valiosa na Revisão Sistemática.

Aos professores de periodontia, especialmente ao prof. José Eustáquio que sempre se dispôs a me ajudar e é um grande incentivador da minha formação acadêmica.

Aos professores do curso de doutorado pelos ensinamentos valiosos em sala de aula.

Aos membros da banca examinadora: Davi Romero Aquino, Peterson Dutra de Oliveira e Eugenio Pereira Lages

À Sirlene que muito me ajudou na realização da coleta das pesquisas.

À Marcia por cuidar de meus filhos com tanto zelo nos momentos das minhas ausências.

Aos participantes das pesquisas que se doaram e confiaram no trabalho sem questionamentos.

Ao programa de pós-graduação da FOUFGM pela oportunidade de fazer parte do curso de doutorado.

À CAPES pelo incentivo financeiro, através da bolsa de estudos.

Resumo

Objetivos: Avaliar, em um estudo longitudinal de 5 anos, a associação entre o diagnóstico da doença peri-implantar (DPI) e a contagem de patógenos na presença e ausência de terapia de manutenção periodontal/peri-implantar (TMPP). Realizar uma revisão sistemática de estudos observacionais para avaliar se dados presentes na literatura indicam uma maior prevalência de peri-implantite (PI) em indivíduos com diagnóstico ou histórico de periodontite (PE). Métodos: O estudo longitudinal microbiológico foi realizado avaliando-se, através da técnica da reação em cadeia da polimerase em tempo real, as seguintes espécies bacterianas: *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* e *A. naeslundii* em 80 indivíduos com mucosite peri-implantar (MP) que realizavam consultas para manutenção periodontal/peri-implantar regular (GTP, n = 39) comparados aos que não realizavam (GNTP, n = 41). Para a revisão sistemática uma busca eletrônica foi conduzida até março de 2016. Foram encontrados 1330 estudos, 17 artigos foram incluídos na análise final (PROSPERO CRD42015009518). A meta-análise foi realizada para presença ou ausência de PI. Medidas de efeito sumário e taxas de razão de chances (OR) com 95% IC foram calculadas. Resultados: Os resultados do estudo longitudinal mostraram que, após 5 anos, houve uma diminuição da carga bacteriana total (CBT), na frequência das bactérias analisadas do complexo laranja ($p = 0.013$) e nas frequências isoladas de *T. forsythia* ($p = 0.000$), *P. gingivalis* ($p = 0.003$) e *P. intermedia* ($p = 0.013$) no GTP. Indivíduos com PI apresentaram maiores frequências de *P. gingivalis* (GNTP: $p = 0,030$; GTP: $p = 0,000$), *T. denticola* (GNTP: $p = 0,017$) e *F. nucleatum* (GTP e GNTP; $p = 0.002$) comparados aos com MP. Indivíduos que desenvolveram PI apresentaram um aumento na CBT (GTP: $p = 0.047$; GNTP: $p = 0,055$) e na frequência isolada de *P. gingivalis* (GNTP: $p = 0,002$) e *F. nucleatum* (GTP e GNTP; $p = 0.000$). Não houve diferenças estatisticamente significativas intergrupos em relação aos patógenos do complexo vermelho ($p > 0,05$). Tanto nos indivíduos com MP (T1 e T2: $p = 0,000$), quanto nos indivíduos com PI (T2: $p = 0,000$), a frequência do complexo laranja foi significativamente menor no GTP. A meta-análise dos estudos coorte mostrou que indivíduos (OR = 7.22), e implantes (OR = 5.63) apresentaram maior risco de desenvolver PI. Nos estudos transversais, em análises não ajustadas, indivíduos com PE apresentaram maior chance de ter PI (OR = 3.18). Quando a análise foi ajustada para tabagismo e diabetes não houve aumento estatisticamente significativo no risco para PI (OR = 1.73; IC 95% 0.86-

3.45). Conclusões: Pôde-se concluir que a ausência de consultas regulares para manutenção periodontal/peri-implantar foi associada com pior condição clínica peri-implantar, maior incidência de PI e um aumento significativo na CBT. Adicionalmente, indivíduos com diagnóstico de PI apresentaram maiores frequências de *P. gingivalis*, *T. denticola* e *F. nucleatum* e maior CBT. A revisão sistemática permitiu concluir que indivíduos com diagnóstico ou histórico de PE podem apresentar um risco aumentado para PI. Mais estudos prospectivos são necessários para confirmar a evidência, principalmente os ensaios clínicos controlados randomizados.

Palavras chave: Periodontite, peri-implantite, fatores de risco, patógenos

Abstract

Peri-implant disease: Microbiological 5-year follow-up and systematic review with meta-analysis

Aims: Evaluate, in a 5-year longitudinal study, the association between peri-implant disease's (DPI) diagnosis and the count of pathogens in the presence and absence of periodontal/peri-implant maintenance therapy. Conduct a systematic review of observational studies to evaluate whether data in the literature indicates a higher prevalence of peri-implantitis (PI) in subjects with diagnosis or history of periodontitis (PE). **Methods:** the microbiologic study was performed evaluating, through polymerase chain reaction in real time technique, the following bacterial species: *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* and *A. naeslundii* in 80 patients with peri-implant mucositis (PM) that were queries for periodontal/peri-implant regular maintenance (GTP, n = 39) compared to those who were not (GNTP, n = 41). For the systematic review an electronic search was conducted until March 2016. It was found 1330 studies, 19 articles were included in the final analysis (PROSPERO CRD42015009518). The meta-analysis was performed for presence or absence of PI. Summary measures and odds ratio (OR) with 95% IC were calculated. **Results:** the results of the longitudinal study showed that, after 5 years, there was a decrease in the total bacterial load (TBL), the frequency of bacteria analyzed in the orange complex ($p = 0.013$) and in the frequencies of *T. forsythia* ($p = 0.000$), *P. gingivalis* ($p = 0.003$) and *P. intermedia* ($p = 0.013$) in the GTP. Individuals with PI had higher frequencies of *P. gingivalis* (GNTP: $p = 0.030$; GTP: $p = 0.000$), *T. denticola* (GNTP: $p = 0.017$) and *T. nucleatum* (GTP and GNTP; $p = 0.002$) compared to those with PM diagnosis. Individuals who have developed PI showed an increase in TBL (GTP: $p = 0.0047$; GNTP: $p = 0.055$) and in the isolated frequencies of *P. gingivalis* (GNTP: $p = 0.002$) and *F. nucleatum* (GTP and GNTP; $p = 0.000$). There were no statistically significant differences intergroups in relation to red complex pathogens ($p > 0.05$). Both in individuals with PM (T1 and T2: $p = 0.000$), as in individuals with PI (T2: $p = 0.000$), the frequency of orange complex was significantly lower in the GTP. The meta-analysis of cohort studies showed that individuals (OR = 7.22), and implants (OR = 5.63) presented a higher risk of developing PI. In the cross-sectional studies, in unadjusted analyses, individuals with PE presented a

higher chance of having PI (OR = 3.18). When the analysis was adjusted for smoking and diabetes, there was no statistically significant increase in risk for PI (OR = 1.73; 95% CI 0.86-3.45). Conclusions: it might be concluded that the absence of regular periodontal/peri-implant maintenance was associated with worse peri-implant clinical condition, higher incidence of PI and a significant increase in TBL. Additionally, individuals diagnosed with PI showed greater frequencies of *P. gingivalis*, *T. denticola* and *F. nucleatum* and largest TBL. The systematic review showed that individuals diagnosed or with PE's history may have an increased risk for PI. More prospective studies are needed to confirm this evidence, especially the randomized controlled clinical trials.

Key words: Periodontitis, peri-implantitis, risk factor, pathogens.

Listas de tabelas e figuras

Artigo 1 – Estudo *follow-up* microbiológico

Tabela 1	Características de interesse da amostra em T1 e T2.....	50
Tabela 2	Comparações na amostra total e intra-grupos da carga bacteriana total e frequência isolada dos patógenos estudados e dos complexos vermelho e laranja em T1 e T2.....	51
Figura 1	Comparação da carga bacteriana total intra e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa.....	52
Figura 2a	Comparação da frequência do complexo vermelho intra e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa.....	52
Figura 2b	Comparação da frequência de <i>T. forsythia</i> intra e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa.....	53
Figura 2c	Comparação da frequência de <i>P. gingivalis</i> intra e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa.....	53
Figura 2d	Comparação da frequência de <i>T. denticola</i> intra e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa.....	54
Figura 3a	Comparação da frequência dos representantes do complexo laranja (<i>P. intermedia</i> e <i>F. nucleatum</i>) intra e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa.....	54
Figura 3b	Comparação da frequência de <i>P. intermedia</i> inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa.....	55

Figura 3c	Comparação da frequência de <i>F. nucelatum</i> intra e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa.....	55
Figura 4	Comparação da frequência de <i>A. naeslundii</i> intra e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa.....	56

Artigo 2 – Revisão sistemática com meta-análise

Tabela 1	Características dos estudos incluídos	78
Tabela 2	Avaliação dos critérios de qualidade utilizados nos estudos coorte através da escala de Newcastle-Ottawa modificada	86
Tabela 3	Avaliação dos critérios de qualidade utilizados no estudo caso-controle através da escala de Newcastle-Ottawa modificada.....	87
Tabela 4	Avaliação dos critérios de qualidade utilizados nos estudos transversais através da escala de Newcastle-Ottawa modificada para estudos observacionais	88
Figura 1	Fluxograma PRISMA identificando fases da seleção dos artigos	77
Figura 2	Meta-análise de estudos coortes com OR ajustadas para tabagismo avaliando periodontite como fator de risco para peri-implantite (PI) em indivíduos. $I^2:0\%$, <i>fixed effect model</i> . OR > 1 aumenta risco para peri-implantite.....	89
Figura 3	Meta-análise de estudos coortes com OR não ajustadas (<i>crude</i>) avaliando periodontite como fator de risco para peri-implantite (PI) em implantes. $I^2:0\%$, <i>fixed effect model</i> . OR > 1 aumenta risco para peri-implantite.....	89

Figura 4	Meta-análise de estudos transversais com OR não ajustadas (<i>crude</i>) avaliando periodontite como fator de risco para peri-implantite (PI) em implantes. $I^2:0\%$, <i>fixed effect model</i> . OR > 1 aumenta risco para peri-implantite.....	90
Figura 5	Meta-análise de estudos transversais com OR não ajustadas (<i>crude</i>) avaliando periodontite como fator de risco para peri-implantite (PI) em indivíduos. $I^2:32,43\%$, <i>random effect model</i> . OR > 1 aumenta risco para peri-implantite.....	90
Figura 6	Meta-análise de estudos transversais com OR ajustadas para tabagismo e diabetes avaliando periodontite como fator de risco para peri-implantite (PI) em indivíduos. $I^2:84,17\%$, <i>random effect model</i> . OR > 1 aumenta risco para peri-implantite.....	91
Tabela		
suplementar 1	Lista de artigos excluídos após leitura completa.....	92

Lista de anexos

Anexo 1	Exame clínico periodontal e peri-implantar.....	112
Anexo 2	Aprovação comitê de ética artigo 1.....	113
Anexo 3	Registro Prospero.....	116

Lista de abreviações

CBT	Carga bacteriana total
DP	Doença periodontal
DPi	Doença(s) peri-implantar(es)
GNTP	Grupo sem terapia de manutenção periodontal/peri-implantar
GTP	Grupo terapia de manutenção periodontal/peri-implantar
IP	Índice de placa
IPi	Índice de placa em implantes
MP	Mucosite peri-implantar
NCI	Nível clínico de inserção
NR	Não relatado
NS	Não significativo
PCP	Paciente(s) comprometido(s) periodontalmente
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PE	Periodontite
PI	Peri-implantite

PIC	Perda de inserção clínica
PO	Perda óssea
PS	Profundidade de sondagem periodontal
PSi	Profundidade de sondagem peri-implantar
PSP	Paciente(s) saudável(is) periodontal(is)
qPCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real
RAR	Raspagem e alisamento radicular
Si	Supuração peri-implantar
SS	Sangramento à sondagem periodontal
SSi	Sangramento à sondagem peri-implantar
TMPP	Terapia de manutenção periodontal/peri-implantar

Sumário

1.	Introdução	17
2.	Referencial teórico	19
3.	Objetivos gerais	26
4.	Objetivos específicos	27
4.1	Longitudinal microbiológico.....	27
4.2	Revisão sistemática e meta-análise	27
5.	Hipóteses	28
5.1	Estudo <i>follow-up</i> microbiológico.....	28
5.2	Revisão sistemática e meta-análise.....	28
6.	Artigo 1 – Estudo <i>follow-up</i> microbiológico: Patógenos associados a doença peri-implantar em indivíduos com e sem manutenção preventiva: <i>follow-up</i> de 5 anos.....	29
7.	Artigo 2 – Revisão sistemática e Meta-análise: Associação entre periodontite e peri-implantite: revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais.....	57
8.	Considerações finais.....	99
9.	Referências bibliográficas	101
10.	Anexos	111

1. INTRODUÇÃO

Durante as últimas décadas o número de reabilitações orais em pacientes desdentados utilizando-se implantes se tornou um procedimento de rotina dentro da odontologia. Entretanto, o número de indivíduos afetados pela doença peri-implantar (DPi) tem aumentado consideravelmente⁽¹⁾. A DPi se manifesta de duas formas: mucosite peri-implantar (MP) e peri-implantite (PI) e são as principais doenças que acometem os implantes já osseointegrados⁽²⁾.

A ocorrência da PI em períodos de avaliação entre 5-10 anos tem sido relatada em 10% dos implantes e em 20% dos indivíduos⁽³⁻⁵⁾. Uma recente revisão sistemática⁽⁵⁾ estimou a prevalência da MP e da PI, respectivamente, em 19% a 65% e de 1% a 47%. Desta forma o monitoramento frequente dos tecidos peri-implantares em relação à presença de inflamação é extremamente recomendado, já que 1 em cada 5 indivíduos podem apresentar a doença.

Atualmente a hipótese da infecção bacteriana, devido ao acúmulo de placa, como fator etiológico para a ocorrência da PI está bem estabelecida^(6, 7). Entretanto as DPi parecem também ser afetadas por outros fatores etiológicos não relacionados ao indivíduo, como os procedimentos cirúrgico e protético inadequados que podem contribuir para seu início ou gravidade^(2, 8). Além disso, condições patológicas no ambiente bucal (ex.: persistência de periodontite não tratada) podem induzir mudanças no ecossistema que poderiam favorecer a colonização bacteriana em sítios peri-implantares⁽²⁾.

Estudos microbiológicos tem demonstrado que a flora bacteriana em implantes, sejam estes saudáveis ou doentes, é similar à encontrada em dentes^(9, 10). Patógenos periodontais encontrados em sítios com periodontite (PE) também são isolados com frequência em sítios com PI⁽¹¹⁻¹³⁾. Dados de acompanhamento de curto prazo^(15, 16) do desenvolvimento da flora bacteriana ao redor de implantes, têm demonstrado que a colonização em sítios peri-implantares se dá em até 2 semanas, com uma flora similar à encontrada nos dentes adjacentes. Após este período, as mudanças parecem ocorrer em até um período de 6 meses após a instalação dos componentes protéticos⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Apesar de muitos estudos⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ com diferentes delineamentos relatarem diversos achados microbiológicos em indivíduos com DPI, pelo nosso conhecimento, até o presente momento ainda não foram reportadas mudanças clínicas e microbiológicas longitudinais em indivíduos com MP na ausência ou presença de terapia de manutenção periodontal/peri-implantar (TMPP) regular, principalmente em longos períodos de acompanhamento.

Dados controversos na literatura apontam para uma maior suscetibilidade à PI em implantes instalados em indivíduos com histórico de PE comparados a indivíduos periodontalmente saudáveis^(20, 21). Apesar de várias revisões sistemáticas⁽²²⁻²⁹⁾ terem sido conduzidas sobre o assunto, nenhuma delas respondeu à seguinte questão focal (PECO *question*): “Indivíduos com diagnóstico de periodontite ou histórico da doença, reabilitados com implantes osseointegrados em função, apresentam maior risco de desenvolver peri-implantite quando comparados à indivíduos periodontalmente saudáveis e sem histórico de periodontite?” As revisões avaliaram estudos onde a presença de PI (desfecho principal “O” – *Outcome*) foi estimada somente através de um dos seguintes parâmetros: perda óssea (PO) radiográfica, perda de implantes, taxa de sucesso dos implantes ou parâmetros clínicos isolados como alterações na profundidade de sondagem peri-implantar (PSi) ou sangramento à sondagem peri-implantar (SSi).

Assim esta tese teve como proposta apresentar 2 artigos científicos distintos relacionados ao estudo da DPI em seus aspectos epidemiológicos clínicos e microbiológicos. O primeiro um estudo longitudinal de 5 anos de acompanhamento da presença dos patógenos: *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Treponema denticola* (*T. denticola*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) e *Actinomyces naeslundii* (*A. naeslundii*) em indivíduos diagnosticados com MP na ausência e presença de TMPP regular. O segundo uma revisão sistemática da literatura com meta-análise sobre a influência da PE como fator de risco para a ocorrência da PI.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Apesar das altas taxas de sucesso reportadas na reabilitação com implantes⁽³⁰⁾ falhas precoces e tardias podem ocorrer. As falhas precoces são aquelas que ocorrem antes da osseointegração ocorrer, já as tardias ocorrem após a instalação da prótese sobre os implantes osseointegrados em decorrência da PI ou sobrecarga mecânica^(31, 32). As complicações biológicas em implantes osseointegrados descritas na literatura⁽³³⁻³⁸⁾ foram definidas como MP que se caracteriza clinicamente pela presença de alterações inflamatórias reversíveis, associadas ao sangramento à sondagem peri-implantar (SSi) que acometem os implantes em função⁽³⁹⁾ e PI que apresenta, além das alterações encontradas na MP, um aumento na profundidade de sondagem peri-implantar (PSi) e perda do suporte ósseo ao redor do implante^(2, 39-41).

Estudos da década de 90 e início dos anos 2000 reportavam uma prevalência de PI entre 2,8% a 28%^(33, 42-44). Uma revisão sistemática⁽⁵⁾ recente estimou a prevalência da a MP e da PI respectivamente em 19% até 65% e de 1% até 47%. A meta-análise estimou a média da prevalência da PI em 22% (95% IC: 14-30%). Entretanto, dados sobre a proporção de indivíduos e implantes com tecidos peri-implantares saudáveis não foram reportados e não puderam ser estimados através dos dados apresentados. Além disso, dados sobre a extensão e gravidade da doença foram raramente apresentados nos estudos avaliados. A ocorrência da PI parece estar aumentando ao longo dos anos como reportado pelas taxas de prevalência crescentes demonstradas em outros estudos^(33, 35, 36, 45-47).

Entretanto dados de prevalência nem sempre podem ser comparados, pois ao longo dos anos, diferentes critérios para definição da DPi foram utilizados, além de diferentes pontos de corte para a definição do “caso”⁽⁴⁾. As inconsistências em definir e reportar a MP e a PI são bem evidentes na literatura. O termo peri-implantite foi citado primeiramente na literatura por Mombelli et al. (1987)⁽⁹⁾ desde então grande atenção tem sido dada na intenção de se definir um critério diagnóstico e um ponto de corte para a definição da doença. Entretanto, a etiologia multifatorial da doença e as várias características dos implantes no que diz respeito aos seus diferentes desenhos e tipos superfícies, conexões protéticas e tipos de reabilitação tem resultado em uma falta de consenso na aplicação dos critérios diagnósticos para se

definir a doença^(2, 3, 38, 39, 41). Os estudos definem as DPi como alterações inflamatórias ao redor de implantes osseointegrados, porém falham em definir qual o ponto de corte para perda óssea (PO) e PSi deve ser utilizado para a definição da PI. Além disso, outro consenso⁽⁴⁵⁾ apresentou definições similares, mas sugeriu parâmetros adicionais para definição da doença: acúmulo de placa, avaliação da mucosa peri-implantar, a presença de supuração, SSi e PSi, altura da mucosa ceratinizada e avaliação dos níveis ósseos seriam necessários para se definir a PI. A análise de fluido sulcular peri-implantar também foi sugerida como critério diagnóstico da doença, apesar de não ter sido indicado nenhum marcador específico para tal fim.

Para que a terapia com implantes tenha sucesso em longo prazo a manutenção da saúde peri-implantar parece ser essencial⁽⁴⁵⁾. Uma revisão sistemática conduzida em 2007⁽⁴⁸⁾ identificou a importância da realização da TMPP para manutenção da estabilidade dos tecidos peri-implantares. Entretanto os resultados não mostraram dados conclusivos devido à falta de evidências. Segundo Jepsen et al. (2015)⁽¹⁾ parece haver evidência, reportada em um estudo retrospectivo⁽³⁷⁾, do aumento do risco de desenvolvimento da PI em indivíduos diagnosticados com MP que não realizavam TMPP regularmente. Resultados de outra revisão sistemática⁽⁴⁹⁾ mostraram que indivíduos que não realizavam TMPP apresentaram maior risco de desenvolver PI. Atieh et al. (2013)⁽⁵⁰⁾ sugeriram que o histórico de PE crônica não seria um fator de risco para a PI, desde que os indivíduos estivessem em uma TMPP regular. Desta forma, o monitoramento frequente dos tecidos peri-implantares em relação à presença de inflamação parece ser extremamente recomendado⁽³⁹⁾. Se não diagnosticada e tratada a tempo a PI pode levar à perda completa da osseointegração e conseqüentemente do implante^(51, 52). O diagnóstico correto e precoce da doença é uma etapa crítica para que medidas preventivas e/ou corretivas possam ser tomadas de forma adequada.

A etiologia da PI parece ser multifatorial e alguns indivíduos parecem ser mais susceptíveis que outros e podem ter um risco aumentado para o desenvolvimento da doença^(8, 53). Apesar de algumas diferenças histopatológicas, os tecidos periodontais e peri-implantares compartilham muitas características em comum^(2, 40, 54, 55). O acúmulo do biofilme bacteriano dental é o principal fator etiológico que induz

tanto a PE quanto a PI^(9, 56, 57). Estudos têm sugerido alguns fatores de risco para o desenvolvimento da PI: presença ou histórico de PE^(8, 16, 58), tipo de tratamento de superfície^(59, 60), tipo de conexão protética⁽⁶¹⁾ e a presença de excesso de cimento no sulco peri-implantar⁽⁶²⁻⁶⁵⁾. Além disso, alguns fatores de risco foram identificados e parecem estar presentes tanto na PE como na PI: má higiene oral^(36, 37, 66), ausência de TMPP^(37, 67, 68), diabetes^(36, 69) e tabagismo^(39, 70).

Tem sido discutido exaustivamente na literatura se o histórico de PE em indivíduos reabilitados com implantes pode ser um fator preponderante para o aumento do risco de desenvolver PI. Alguns estudos mostram a relação entre a PI e o histórico de PE^(20, 49, 71, 72); outros mostram um aumento na incidência de PI⁽⁷³⁾ e perda de implantes⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾ nestes indivíduos. Também tem sido demonstrado que indivíduos com histórico de PE crônica podem apresentar alterações nas P*Si* por períodos prolongados e maior perda óssea marginal⁽²⁵⁾. Canullo et al. (2016)⁽⁶⁵⁾ encontrou uma maior porcentagem de indivíduos saudáveis periodontais no grupo sem PI ($p = 0.025$) em um estudo com 534 indivíduos. Todavia, na maioria dos estudos, as informações da condição periodontal da dentição remanescente nem sempre é clara. Além disso, os critérios diagnósticos para definição da PI são ausentes ou pouco robustos, o que pode superestimar a presença da DPi em determinados estudos. No entanto, alguns autores sugerem que os implantes podem ser um tratamento de sucesso em indivíduos que perderam os dentes devido à doença periodontal e que os implantes instalados nestes indivíduos podem permanecer livres de inflamação ao longo dos anos^(77, 78) mesmo em indivíduos que apresentam formas mais graves de PE como a agressiva⁽⁷⁹⁾.

Em relação ao prognóstico dos implantes em indivíduos com PE agressiva as revisões também apresentam resultados conflitantes^(25, 49). Karoussis et al. (2007)⁽²⁵⁾ avaliaram 3 artigos e encontraram maiores alterações nos níveis clínicos de inserção (NCI) e nos níveis ósseos peri-implantares em indivíduos com PE agressiva quando comparados aos periodontalmente saudáveis. Já Monje et al. (2016)⁽⁴⁹⁾ relataram que a terapia com implantes em indivíduos com histórico de PE agressiva pode ser um tratamento viável apesar do maior risco de falhas quando comparados a indivíduos periodontalmente saudáveis.

Estudos^(80, 81) utilizando técnicas de cultura e microscopia para identificar espécies bacterianas levaram ao estabelecimento de um grupo de bactérias que apresentam um papel importante na doença periodontal. Três espécies que compõem o complexo vermelho foram fortemente associadas à presença de PE (*T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis*). Outras espécies que compõem o complexo laranja como *P. intermédia*, *F. nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella nigrescens*, *Eubacterium nodatum* e *Peptostreptococcus micros* também tem sido associadas à ocorrência da PE, porém com menores evidências sobre seu papel na doença periodontal⁽⁸¹⁾.

A similaridade entre a microbiota associada à PE e a presente na PI suporta o conceito que patógenos periodontais são fatores etiológicos importantes nas infecções peri-implantares^(10, 56, 82). A razão para a provável maior suscetibilidade à PI em implantes instalados em indivíduos com histórico de PE, comparados aos periodontalmente saudáveis, também pode ser discutida em relação ao acúmulo de placa bacteriana e à resposta do hospedeiro frente ao desafio bacteriano. Já foi relatado que bolsas periodontais podem servir como nichos bacterianos de infecção em implantes⁽⁹⁾ e que os patógenos periodontais poderiam permanecer na cavidade bucal por um ano mesmo após a extração dos dentes comprometidos periodontalmente⁽⁸³⁾. Assim, alguns autores têm sugerido que patógenos periodontais poderiam translocar de sítios periodontais comprometidos para sulco peri-implantar^(10, 13, 84, 85), o que explicaria a maior suscetibilidade à PI em indivíduos com histórico de PE. Isto levou a uma proposição do conceito que a eliminação dos sítios periodontais contaminados através da extração de todos os dentes comprometidos poderia levar à eliminação de dois dos principais periodontopatógenos (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis*)^(86, 87). Entretanto, dados microbiológicos sugerem que a extração de todos os dentes, em indivíduos com diagnóstico de PE, não leva à erradicação total da flora periodontal patogênica, mas sim a uma redução significativa destes patógenos^(14, 88-90). Cortelli et al. (2008)⁽⁹¹⁾ encontraram periodontopatógenos em indivíduos desdentados totais em períodos de avaliação entre 12 e 36 meses usando a técnica de *checkerboard*. Estes resultados sugerem que após a extração de todos os dentes, os patógenos podem ainda estar presentes na língua, mucosa, tonsilas e saliva, podendo levar a uma colonização dos implantes por estes microorganismos⁽⁹⁰⁾.

Assim ainda é uma questão a ser melhor elucidada se esta redução na quantidade de periodontopatógenos após extrações iria permanecer por longos períodos de tempo ou se as novas condições do microambiente bucal (ex.: após a reabilitação com implantes) poderiam influenciar no aumento e restabelecimento da flora patogênica⁽⁹²⁾. Outro ponto a ser discutido é se as baixas concentrações dos patógenos periodontais poderiam comprometer a manutenção dos implantes por longos períodos de tempo⁽⁹⁰⁾.

Apesar de toda controvérsia em relação ao assunto, a dinâmica da colonização inicial do sulco periodontal/peri-implantar, que depende totalmente do ambiente supra gengival⁽⁸¹⁾, deve ser levado em consideração e merece atenção ao se planejar uma reabilitação com implantes^(12, 93). Esta infecção cruzada entre dentes e implantes pode realmente ocorrer, especialmente em indivíduos com PE não tratada previamente à instalação dos implantes^(13, 85, 88). Vale ressaltar que a mera presença de patógenos periodontais putativos não leva necessariamente à PI, pois outros fatores como a defesa e suscetibilidade do organismo, também contribuem para o início e desenvolvimento da doença^(31, 90). Hultin *et al.* (2002) concluíram que a quantidade relativa de patógenos, e não a sua presença, estava relacionada à peri-implantite^(71, 94).

Segundo Socransky e Haffajee⁽⁸¹⁾ camadas espessas de placa bacteriana em um único dente podem alcançar 300 camadas de células e o número de microrganismos que poderiam residir nesse ecossistema superaria os 300 milhões. Em 2002, cerca de 500-600 espécies bacterianas já tinham sido detectadas na cavidade bucal e a estimativa das espécies cultiváveis era de cerca de 350. Estes dados demonstram a complexidade da análise microbiológica da placa bacteriana. Entretanto, com o uso de técnicas mais modernas de avaliação microbiológica, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e reação em cadeia da polimerase em tempo real (q-PCR) têm sido demonstrado que a flora bacteriana periodontal e peri-implantar é muito mais diversa do que a encontrada em estudos prévios⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾ que utilizavam técnicas de cultura, microscopia de campo escuro e teste de aglutinação de látex. Os resultados com as técnicas de PCR sugerem que o sulco periodontal/peri-implantar pode conter espécies “não cultiváveis” que podem ter um papel importante na etiologia das doenças periodontal e peri-implantar⁽¹⁵⁾.

Espécies de *Actinomyces* podem ser identificadas tanto em sítios saudáveis como em doentes independentemente do método de identificação bacteriana, apesar das contagens e proporções de periodontopatógenos serem maiores em sítios doentes⁽⁸¹⁾. A medida que as espécies de *Actinomyces* são predominantes na placa supragengival e em sítios saudáveis, quando se avalia o ambiente subgengival e sítios doentes, há um aumento das bactérias dos complexos vermelho e laranja⁽⁸¹⁾.

Uma microbiota complexa, que inclui várias bactérias associadas à PE tem sido identificada em indivíduos com PI. Microorganismos geralmente associados à PE como *T. forsythia*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, e *F. nucleatum*, foram encontrados em implantes com DPI⁽⁹⁸⁻¹⁰⁴⁾. Além disso, dados sugerem que microorganismos pouco associadas à PE (*Staphylococcus aureus*, *Enerobacteriaceae*, *Candida albicans* e *Pseudomonas aeruginosa*) também podem estar associadas à PI^(98, 105, 106). Mesmo que a etiologia infecciosa da PI esteja bem consolidada, dados sobre a natureza microbiana da doença sugerem que ela parece ser mais complexa do que a encontrada na PE⁽¹⁶⁾.

Avaliações microbiológicas em indivíduos parcialmente desdentados demonstraram que após 3-6 meses da instalação dos implantes uma proporção similar de patógenos foi encontrada em implantes e dentes^(107,108). A colonização do sulco peri-implantar, após 2 semanas da instalação dos *abutments*, mostrou uma flora complexa com contagens de bactérias dos complexos vermelho e laranja semelhantes à de dentes com bolsas > 4 mm, e esta contagem claramente aumentou ao longo do tempo (até 3 meses)⁽¹³⁾.

Entretanto dados longitudinais (> 5 anos) de acompanhamento da flora bacteriana e sua sucessão são escassos na literatura. Em uma recente revisão de literatura que comparou a presença de microorganismos em implantes saudáveis e com PI, e também as diferenças entre indivíduos parcialmente e totalmente desdentados, Renvert & Quirynen (2015)⁽¹⁶⁾ incluíram 25 estudos (24 transversais e apenas 1 prospectivo). Os resultados demonstraram que a microbiota ao redor de dentes e implantes doentes é mais complexa que a encontrada em sítios saudáveis. Indivíduos parcialmente desdentados apresentaram uma quantidade de placa patogênica maior que a encontrada em indivíduos totalmente desdentados. Estes achados confirmaram dados de outra revisão anterior⁽¹⁵⁾ que mostrou que indivíduos

parcialmente desdentados apresentam uma microflora bacteriana peri-implantar mais patogênica do que indivíduos totalmente desdentados. Apesar dos resultados encontrados, uma questão ainda permanece sem resposta: se maiores concentrações de patógenos periodontais em indivíduos parcialmente desdentados poderia levar à maior incidência de PI.

3. OBJETIVOS GERAIS

1. Avaliar em um estudo longitudinal de 5 anos a condição peri-implantar e as diferenças microbiológicas em relação a frequência dos patógenos *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* e *A. naeslundii* em indivíduos com diagnóstico de mucosite peri-implantar (MP) na presença e ausência de terapia de manutenção periodontal/peri-implantar (TMPP).
2. Avaliar a atual evidência científica, através de uma revisão sistemática de estudos observacionais, se indivíduos com periodontite (PE), ou com histórico de doença periodontal, apresentam maior chance de desenvolver peri-implantite (PI).

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.1. Estudo longitudinal Microbiológico

Descrever a condição peri-implantar de indivíduos com MP entre o exame inicial (T1) e decorrido o intervalo de 5 anos (exame final - T2) na ausência e presença de TMPP.

Comparar a carga bacteriana total (CBT) de patógenos entre T1 e T2 em indivíduos com implantes diagnosticados com MP e PI entre os grupos com e sem TMPP.

Comparar a frequência de patógenos do complexo vermelho (*T. forsythia*, *T. denticola* e *P. gingivalis*), e duas do complexo laranja (*P. intermédia* e *F. nucleatum*) e de *A. naeslundii* entre T1 e T2 em indivíduos com implantes diagnosticados com MP e PI entre os grupos com e sem TMPP.

Avaliar a associação entre a CBT e específica dos patógenos: *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* e *A. naeslundii* entre T1 e T2 e a condição peri-implantar nos dois grupos avaliados decorrido o intervalo de 5 anos.

4.2. Revisão sistemática e meta-análise

Avaliar através de uma revisão sistemática de estudos observacionais se indivíduos com diagnóstico de PE ou histórico de doença periodontal, reabilitados com implantes em função apresentam maior risco de desenvolver PI quando comparados a indivíduos periodontalmente saudáveis.

5. HIPÓTESES

5.1. Estudo longitudinal microbiológico

Indivíduos com diagnóstico de MP que desenvolveram PI apresentam maior CBT e maior frequência dos complexos vermelho (*T. forsythia*, *T. denticola* e *P. gingivalis*) e laranja (*P. intermédia* e *F. nucleatum*) e menor de *A. naeslundii* quando comparados a indivíduos com implantes saudáveis ou que não desenvolveram PI.

Indivíduos que não realizam consultas para TMPP regularmente apresentam maior CBT e também do dos complexos vermelho e (*T. forsythia*, *T. denticola* e *P. gingivalis*) e laranja (*P. intermédia* *F. nucleatum*) quando comparados à indivíduos que realizam consultas regulares para TMPP.

5.2. Revisão sistemática e meta-análise

Indivíduos com PE ou histórico de doença periodontal apresentam maiores taxas de prevalência/incidência de PI.

6. ARTIGO 1 – ESTUDO *FOLLOW-UP* MICROBIOLÓGICO

PATÓGENOS ASSOCIADOS À DOENÇA PERI-IMPLANTAR EM INDIVÍDUOS COM E SEM MANUTENÇÃO PREVENTIVA: *FOLLOW-UP* DE 5 ANOS

RESUMO

Objetivos: Este estudo prospectivo teve o objetivo de avaliar as mudanças clínicas e microbiológicas em indivíduos diagnosticados com mucosite peri-implantar (MP). Métodos: 80 indivíduos diagnosticados com MP em um exame inicial (T1) e decorridos 5 anos (T2) foram divididos em dois grupos: indivíduos que realizavam terapia de manutenção periodontal/peri-implantar regularmente (GTP, n = 39) comparados aos que não a realizavam (GNTP, n = 41) e submetidos a exame clínico periodontal/peri-implantar completo e coleta microbiológica. Foram avaliados por meio da técnica da reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR), as seguintes espécies bacterianas: *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Treponema denticola* (*T. denticola*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) e *Actinomyces naeslundii* (*A. naeslundii*). Resultados: O grupo GNTP apresentou maior incidência de peri-implantite (PI) (43,9%) do que o grupo GTP (18%) ($p = 0.000$). No GTP houve uma diminuição estatisticamente significativa em T2 na carga bacteriana total (CBT), na frequência das bactérias analisadas do complexo laranja e na frequência isolada de *T. forsythia*, *P. gingivalis* e *P. intermedia*. No GNTP houve um aumento estatisticamente significativo na CBT, na frequência das bactérias analisadas do complexo laranja, na frequência isolada de *P. gingivalis*, *P. intermedia* e *F. nucleatum*. Indivíduos com diagnóstico de PI apresentaram, de forma significativa, maiores CBT e dos patógenos *P. gingivalis*, *T. denticola* e *F. nucleatum*. Conclusões: A ausência de consultas regulares para manutenção periodontal/peri-implantar foi associada a maior incidência de PI e um aumento significativo na CBT. Adicionalmente, indivíduos com diagnóstico de PI apresentaram, de forma significativa, maiores CBT e dos patógenos *P. gingivalis*, *T. denticola* e *F. nucleatum*.

INTRODUÇÃO

A mucosite peri-implantar (MP) é uma condição inflamatória reversível de origem bacteriana que afeta os implantes em função e é caracterizada pela presença de sangramento à sondagem. Por outro lado a peri-implantite (PI) apresenta, além dos sinais da MP, alterações nos níveis de profundidade de sondagem peri-implantar e perda óssea ao redor dos implantes (Sanz et al., 2012, Mombelli et al., 2012, Lang et al., 2011).

A realização de consultas regulares para terapia de manutenção periodontal/peri-implantar (TMPP) tem sido sugerida com o intuito de manter a saúde dos tecidos peri-implantares em longo prazo (Cohen et al., 2003, Lang et al., 2004). Em uma revisão sistemática, onde foram analisados 9 estudos, não foram encontradas evidências de uma frequência adequada para realização das consultas de TMPP (Hultin et al., 2007). Em estudos recentes a falta de regularidade nas consultas para TMPP tem sido apontada como um fator de risco para a ocorrência de PI (Costa et al., 2012, Pjetursson et al., 2012, Aguirre-Zorzano et al., 2015, Monje et al., 2016)

Estudos utilizando técnicas de cultura e microscopia para identificar espécies bacterianas levou ao estabelecimento de um grupo de bactérias que apresentam um papel importante na doença periodontal (Socransky et al., 1998, Socransky and Haffajee, 2002). Três espécies que compõem o complexo vermelho foram fortemente associadas à presença de periodontite (PE): *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Treponema denticola* (*T. denticola*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*). Outras espécies que compõem o complexo laranja como *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Campylobacter rectus*, *Prevotella nigrescens* (*P. nigrescens*), *Eubacterium nodatum* e *Peptostreptococcus micros* também tem sido associadas à ocorrência da PE, porém com menores evidências sobre seu papel na doença periodontal que as espécies do complexo vermelho (Socransky and Haffajee, 2002).

Avaliações microbiológicas tem demonstrado que a flora bacteriana em implantes, sejam estes saudáveis ou doentes, é similar à encontrada em dentes (Mombelli et al., 1987, Leonhardt et al., 1993, Quirynen et al., 2005a, Quirynen et al., 2005b, Quirynen et al., 2006). Além disso, patógenos periodontais encontrados em sítios

com PE são isolados com frequência em sítios com PI (Quirynen et al., 2005a, Quirynen et al., 2005b, Quirynen et al., 2006). Aumento nas contagens de conhecidos periodontopatógenos como *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis*, *P. intermédia* e *F. nucleatum* foram identificados em implantes com PI (Renvert et al., 2007, Cosyn et al., 2011, Shibli et al., 2008, Charalampakis et al., 2012, De Bruyn et al., 2013). Outros estudos sugerem que a flora bacteriana ao redor de implantes com PI é muito mais complexa e diversificada do que a encontrada em dentes afetados pela PE (Koyanagi et al., 2013, Rakic et al., 2016). Estudos de acompanhamento do desenvolvimento da flora bacteriana ao redor de implantes têm demonstrado que a colonização em sítios peri-implantares se dá em até 2 semanas, e após este período as mudanças parecem ocorrer em um período de até 6 meses após a instalação dos componentes protéticos (Quirynen et al., 2005b, Quirynen et al., 2006, Quirynen and Van Assche, 2011). Entretanto, estes estudos apenas avaliaram as mudanças na flora bacteriana peri-implantar em pequenos períodos de tempo (até 12 meses) (de Waal et al., 2014, Renvert and Quirynen, 2015).

Apesar de muitos estudos (Zhuang et al., 2016, Eick et al., 2016, Koyanagi et al., 2013) com diferentes delineamentos reportarem achados microbiológicos em indivíduos com doença peri-implantar (DPi), até o presente momento ainda não foram reportadas mudanças clínicas e microbiológicas longitudinais em indivíduos com MP na ausência ou presença de TMPP, principalmente em longos períodos de avaliação.

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar, em um estudo longitudinal de 5 anos, a condição peri-implantar e as diferenças microbiológicas em relação a frequência dos patógenos: *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis*, *P. intermédia*, *F. nucleatum* e *A. naeslundii* em indivíduos com diagnóstico de MP na presença e ausência TMPP.

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostra

A amostra para a pesquisa foi obtida a partir de um banco de dados de um estudo conduzido em 2006, com indivíduos parcialmente edêntulos reabilitados com implantes, com o objetivo de identificar possíveis fatores de risco e a prevalência da DPi (Ferreira et al., 2006). Decorrido o intervalo de 05 anos, 80 indivíduos que foram

diagnosticados com MP no exame inicial (T1 - 2006) foram chamados novamente para realizar os exames clínico periodontal/peri-implantar e coleta microbiológica (T2). Estes indivíduos foram divididos em 2 grupos: um grupo que realizava manutenção periodontal/peri-implantar preventiva regularmente, 1 visita/ano (GTP; n = 39) e outro que não realizava manutenção periodontal/peri-implantar (GNTP; n = 41). Os dados clínicos foram previamente reportados por Costa e colaboradores (Costa et al., 2012).

Em T1 e T2 foram realizados os exames periodontais/peri-implantares e foram registrados os seguintes parâmetros para dentes e implantes (anexo 1): nível clínico de inserção (NCI), profundidade de sondagem periodontal (PS) e peri-implantar (PSi), sangramento à sondagem periodontal (SS) e peri-implantar (SSi), índice de placa periodontal (IP) e peri-implantar (IPi) (Silness and Loe, 1964, Mombelli et al., 1987). Ainda foi avaliada nos implantes a presença de supuração peri-implantar (Si), bem como tomadas radiográficas para avaliação dos níveis ósseos peri-implantares. A metodologia para coleta destes dados clínicos foi detalhadamente descritas por Ferreira et al. (2006). Coletas de amostras do sulco peri-implantar foram realizadas no momento das avaliações clínicas em T1 e T2 e serão posteriormente descritas.

Foi detalhadamente explicado para cada participante em que consistia o procedimento e a pesquisa, para obtenção do consentimento livre e informado dos mesmos. Este estudo foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o protocolo número 05650203000-10 (anexo 2).

Critérios de inclusão

Ausência de doenças sistêmicas que impeçam o exame clínico periodontal e peri-implantar; aceitação e comparecimento à visita agendada para o exame; não ter usado antimicrobianos sistêmicos nos 03 meses anteriores ao exame clínico; indivíduos com reabilitações protéticas adequadas para um correto exame clínico e serem desdentados parciais.

Diagnóstico das doenças periodontal e peri-implantares

A PE foi diagnosticada com a presença de 4 ou mais dentes com um ou mais sítios com PS > 4 mm e NCI \geq 3 mm no mesmo sítio (Lopez et al., 2002).

O implante/indivíduo foi diagnosticado com MP na presença de um sítio com SSi (Lang et al., 2011). Um implante/indivíduo foi diagnosticado com PI quando apresentou SSi e/ou Si, $PSi \geq 5$ mm e presença de perda óssea (PO) confirmada pela radiografia (Lang et al., 2011, Karoussis et al., 2003), ou um valor de $PSi \geq 5$ mm mesmo não havendo SSi e/ou Si mas apresentou PO ao exame radiográfico (Karoussis et al., 2003, Ferreira et al., 2006). Se o indivíduo tivesse um implante diagnosticado com PI e outro(s) com MP era considerado o pior diagnóstico (PI)

Coleta de amostra para análise microbiológica

Foram coletadas, dos 80 indivíduos com MP, 4 amostras de sulcos peri-implantares com maior valor de PSi. Inicialmente o biofilme supragengival foi removido e os sítios secos com gaze estéril e então isolados com roletes de algodão. Um cone de papel absorvente estéril (# 30, Dentsply®) foi introduzido em cada bolsa periodontal e mantido em posição por 60 segundos. Os cones foram colocados no mesmo mini tubo e o pool congelado a -80°C . Posteriormente, as amostras foram re-suspendidas em tampão TE. A extração do DNA genômico das amostras foi realizada através do kit Purelink genomic DNA Purification Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) de acordo com as instruções do fabricante. A quantificação de *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis* (complexo vermelho), *P. intermédia*, *F. nucleatum* (complexo laranja) e *A. naeslundii* foi realizada utilizando-se a reação de cadeia de polimerase em tempo real (qPCR), utilizando-se primers especificamente desenhados (NCBI Nucleotide Search – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>; software Primer3 – <http://frodo.wi.mit.edu/>) e testados quanto à especificidade (NBCI BLAST – <http://last.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) e sistema de detecção Taq Man. A quantificação absoluta foi realizada através da comparação do Ct [ciclo no qual a fluorescência se torna detectável acima da fluorescência de fundo (background), o qual é inversamente proporcional ao logaritmo do número de moléculas iniciais alvo] obtido das amostras com os valores de Ct determinados de uma curva padrão [101 – 108 ufc/ml, a partir de cepas ATCC fornecidas pelo instituto Fio Cruz – RJ (INCQS)] (Cortelli et al., 2005).

Extração do DNA

A extração do DNA genômico foi realizada com auxílio do Kit PureLink Genomic DNA Purification Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) seguindo as instruções do

fabricante. O material foi previamente homogeneizado em agitador mecânico por 60 seg. e 500 µL da amostra foram centrifugados (3 min. X 4690 X g). Após remoção do sobrenadante, 180 ml de solução de Lisozima foram adicionados ao pellet formado e cada mini tubo foi incubado à 37° C por 30 min. Após estes procedimentos, 20 µL de Proteinase K foram adicionados ao lisado. Em seguida 200 µL de PureLink Genomic Lysis/Binding Buffer foi incubado durante 2 horas a 55° C e 200 µL de etanol (99,5%) foram adicionados, e o mini tubo agitado por 5 seg. até a formação de uma solução homogênea. Ao término deste processo, todo o lisado (aproximadamente 640 µL) foi transferido para uma coluna (contendo membrana de sílica – PureLink Spin Column) acoplado a um tubo de coleção, e este conjunto foi centrifugado a 4690 X g por 1 min. Em seguida foram realizadas duas lavagens da membrana com 500 µL de Wash Buffer 1 (4690 X g por 1 min) e Wash Buffer 2 (4690 X g por 3 min). Finalmente, 30 µL de PureLink Genomic Elution Buffer foram utilizados na eluição do DNA fixado na membrana de sílica.

Detecção e quantificação microbiana (*Real Time PCR - qPCR*), confecção dos primers e condições da qPCR

A quantificação do número total de células bacterianas, i.e, carga bacteriana total (CBT) e os níveis de *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis* (complexo vermelho), *P. intermédia*, *F. nucleatum* (complexo laranja) e *A. naeslundii* foi realizada pela reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) usando um ensaio baseado em sonda (Johnson & Johnson. Life Technologies, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) com conjunto específico de primers/sondas, em reacções de 25 µl, seguindo as instruções do fabricante. Os primers empregados foram desenhados de acordo com a sequência específica de cada microrganismo envolvido. A busca das sequências alvo desejadas foi feita por consulta ao NCBI Nucleotide Search (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). O software Primer 3 (<http://frodo.wi.mit.edu/>) foi utilizado para a confecção dos primers. Em seguida, os mesmos foram testados, em relação à especificidade, empregando o programa NCBI BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). As cepas padrão para a confecção dos primers foram adquiridas pelo FioCruz e PCR em tempo real foram empregados com o sistema de detecção TAq Man. A concentração dos primers e sonda, bem como, as condições ideais para que ocorresse o processo de amplificação, foram previamente estabelecidas para cada conjunto de primers e sondas incluídos no

estudo. A quantificação dos microrganismos, em análise, foi realizada por comparação da Ct, ciclo no qual a fluorescência se torna detectável acima da fluorescência de fundo (background). Essa quantificação é inversamente proporcional ao logaritmo do número de moléculas iniciais alvo, obtido das amostras com os valores de Ct, determinados de uma curva padrão construída com amostras (concentrações) conhecidas de DNA. Em adição, controles positivos e negativos foram empregados no estudo.

Análise Estatística

Para descrever as características dos indivíduos foi utilizada frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas (tabagismo, diabetes, gênero e idade) e a média e desvio padrão para as variáveis quantitativas (frequência de patógenos). Assim, análises univariada para todas as comparações entre os grupos GTP e GNTP foram realizadas por meio dos testes de Qui-quadrado, Exato de Fischer, Mann-Whitney e Wilcoxon quando apropriado.

Para as análises das contagens de bactérias e dos complexos bacterianos optou-se, devido ao tamanho dos números, por utilizar o logaritmo natural (neperiano). O logaritmo foi apresentado nos dois momentos avaliados (T1 e T2) através da média e do desvio padrão nos grupos GTP e GNTP, em relação ao diagnóstico de MP e PI. Em adição, Modelos Marginais Lineares foram realizados para comparar as contagens de bactérias e dos complexos bacterianos em T1 e T2 entre os grupos GTP e GNTP e os diagnósticos de MP e PI, no modelo ajustado para as seguintes variáveis de risco e de possível confundimento: tabagismo, diabetes e índice de placa, e no modelo não ajustado foi utilizado o teste de Wilcoxon (Fitzmaurice, 2011).

Os *outliers* foram diagnosticados por meio da padronização dos resultados, de forma que a média da variável fosse 0 e o desvio padrão 1. Para tanto, observações com escores padronizados fora do intervalo de $[-3, 29]$ foram consideradas *outliers*. Os *outliers* encontrados não foram retirados da amostra por acreditar que as observações sejam casos válidos da população e que, caso fossem eliminadas, poderiam limitar a generalidade da análise multivariada, apesar de possivelmente melhorar seus resultados (Hair, 2009).

Para a análise estatística utilizou-se o software R versão 3.2.0 e os resultados foram considerados estatisticamente significativos com um valor $p < 0.05\%$.

RESULTADOS

As características de interesse da amostra em T1 e T2 são apresentadas na tabela 1. De maior interesse, indivíduos no GNTP apresentaram significativamente maiores índices de placa (soma das médias de IP e IPI) quando comparados ao GTP após 5 anos (1.9 ± 0.5 vs. 1.4 ± 0.7 , $p = 0.001$). Dados adicionais sobre os parâmetros clínicos periodontais, peri-implantares em relação a variáveis de interesse foram reportados previamente (Costa et al., 2012).

Observou-se significativamente uma maior incidência de PI no grupo GNTP (43,9%) que em GTP (18%) ($p = 0.000$). Todos os indivíduos ($n = 12$) que apresentaram resolução da MP em T2 estavam no GTP. Houve um aumento no número de indivíduos com PE no GNTP quando comparado T1 (22,0%) e T2 (41,5%). (Tabela 1).

Na tabela 2 são reportadas as comparações da amostra total e intra-grupos (GTP e GNTP) entre T1 e T2 das CBT, da frequência isolada de cada patógeno avaliado, da frequência das bactérias do complexo vermelho e das 2 bactérias avaliadas do complexo laranja (*P. intermédia* e *F. nucleatum*) nos modelos não ajustado e ajustado.

No GTP houve uma diminuição estatisticamente significativa em T2 na CBT (ajustado e não ajustado; $p = 0.001$), na frequência das bactérias analisadas do complexo laranja (ajustado $p = 0.013$; não ajustado $p = 0.024$) e na frequência isolada de *T. forsythia* (ajustado e não ajustado; $p = 0.000$), *P. gingivalis* (ajustado $p = 0,001$ e não ajustado $p = 0.003$) e *P. intermedia* (ajustado $p = 0.013$ e não ajustado $p = 0,026$). *A. naeslundii* aumentou significativamente em T2 (ajustado $p = 0,011$ e não ajustado $p = 0,000$). No complexo vermelho houve redução significativa quando não ajustado ($p = 0,001$) e sem diferença no modelo ajustado ($p = 0,079$) (Tabela 2).

Nas comparações intra-grupos em GNTP houve um aumento estatisticamente significativo na CBT (ajustado $p = 0,029$ e não ajustado $p = 0,001$), na frequência das bactérias analisadas do complexo laranja (ajustado $p = 0.008$ e não ajustado $p = 0,000$), na frequência isolada de *P. gingivalis* (ajustado $p = 0.011$ e não ajustado $p =$

0,000), *P. intermedia* (ajustado $p = 0.009$ e não ajustado $p = 0,000$) e *F. nucleatum* (ajustado e não ajustado $p = 0.000$). Houve um aumento na frequência, somente no modelo não ajustado para o complexo vermelho ($p = 0.014$) e *A. naeslundii* ($p = 0,007$) (Tabela 2).

As comparações inter-grupos, bem como as mudanças no diagnóstico peri-implantar de T1 para T2, ajustadas para tabagismo, diabetes e índice de placa são apresentadas nas figuras 1, 2 (a, b, c, d), 3 (a, b, c) e 4. Em T2 indivíduos com diagnóstico de MP ($p = 0,022$) e PI ($p = 0,025$) do grupo GNTP apresentaram uma CBT significativamente maior quando comparados ao GTP. Em ambos os grupos indivíduos que evoluíram de MP para PI apresentaram um aumento significativo na CBT (GTP: $p = 0.047$; GNTP: $p = 0,055$) Além disso, no GTP os indivíduos que se mantiveram com MP apresentaram uma diminuição na CBT ($p = 0,009$) (figura 1).

As análises para o complexo vermelho e os patógenos isolados *T. forsythia*, *P. gingivalis* e *T. denticola* estão representadas nas figuras 2a, 2b, 2c e 2d respectivamente. Os resultados mostram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos da frequência de bactérias do complexo vermelho (figura 2a) e na frequência isolada de *T. forsythia* (figura 2b). Em T2 tanto nos indivíduos com MP ($p = 0,007$) quanto nos indivíduos com PI ($p = 0,020$), a frequência isolada de *P. gingivalis* foi significativamente maior no GNTP. Os indivíduos que evoluíram de MP para PI apresentaram um aumento significativo ($p = 0,002$) na frequência de *P. gingivalis* no GNTP. No GTP os indivíduos que se mantiveram com MP apresentaram uma diminuição na frequência de *P. gingivalis* ($p = 0,000$). No GNTP ($p = 0,030$) e GTP ($p = 0,000$) os indivíduos classificados com PI em T2 apresentaram uma maior frequência de *P. gingivalis* comparados aos diagnosticados com MP (figura 2c). Indivíduos com PI no GNTP ($p = 0,017$) apresentaram uma maior frequência de *T. denticola* em T2 quando comparados aos indivíduos com MP (figura 2d).

As frequências das bactérias analisadas do complexo laranja (*P. intermedia* e *F. nucleatum*) (figura 3a) e de *P. intermedia* (figura 3b) isolada foram significativamente menores no GTP tanto nos indivíduos com MP em T1 ($p = 0,000$) e T2 ($p = 0,000$), quanto nos indivíduos com PI no T2 ($p = 0,000$). No GNTP os indivíduos que se mantiveram com MP apresentaram um aumento significativo ($p = 0,000$) na

frequência destes representantes do complexo laranja, enquanto no GTP houve uma diminuição significativa ($p = 0,019$; $p = 0,025$) (figura 3a). *P. intermedia* apresentou significativamente maior frequência no GNTP e em indivíduos com PI. (Figura 3b). A análise isolada de *F. nucleatum* mostrou que em ambos os grupos indivíduos que evoluíram de MP para PI apresentaram maiores frequências da bactéria ($p = 0,000$). Em T2 indivíduos com PI de ambos os grupos apresentaram aumento na frequência isolada de *F. nucleatum* quando comparados a indivíduos com MP ($p = 0,002$) (figura 3c).

Entre os indivíduos diagnosticados com MP em T2, a frequência de *A. naeslundii* foi significativamente menor no GTP ($p = 0,006$). Indivíduos que se mantiveram com MP em T2 e que realizaram manutenção periodontal/peri-implantar (GTP) apresentaram uma diminuição significativa ($p = 0,012$) na frequência de *A. naeslundii* (figura 4).

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que indivíduos do grupo GNTP apresentaram maior incidência de PI, maior índice de placa em T2, maior CBT e de grande parte dos patógenos estudados. Estes achados devem ser ressaltados e corroboram estudos prévios sinalizando que o maior índice de placa e a ausência de TMPP (Charalampakis et al., 2012, Monje et al., 2016, Eick et al., 2016, Canullo et al., 2015) e conseqüentemente maior presença de patógenos por períodos prolongados pode colaborar para o aumento da incidência de PI (Heitz-Mayfield, 2008, Schou, 2008, Renvert and Quirynen, 2015). Assim, a maior CBT e IPL no grupo GNTP, pode hipoteticamente sugerir que o aumento do número de patógenos que poderiam migrar para o sítio peri-implantar, pode ser um fator de risco que levaria ao acometimento da PI nos implantes instalados nestes indivíduos (Leonhardt et al., 1993, Mombelli et al., 1995, Quirynen et al., 2006).

Especificamente, o aumento da frequência dos 2 patógenos analisados do complexo laranja e também de algumas espécies isoladas (*P. gingivalis*, *P. intermedia*, e *F. nucleatum*) no GNTP, além da redução na CBT e também nas frequências de *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* e *A. naeslundii* no GTP sugerem que a ausência de TMPP regular pode impactar na quantidade de patógenos encontrados em implantes. Um aspecto importante destes achados sugere que, nesta amostra, as características quantitativas da microflora peri-implantar parecem ser mais

importantes que a sua composição qualitativa, confirmando resultados de estudos prévios (Hultin et al., 2000, Hultin et al., 2002, Rakic et al., 2016). Além disso, o fato de todos os indivíduos que apresentaram remissão do quadro de MP estarem no grupo que realizava manutenção periodontal/peri-implantar (GTP) também reforça a importância da realização de consultas rotineiras para controle da DPI, principalmente no controle da MP, já que é tida como uma condição patológica reversível somente com tratamento clínico (Lindhe et al., 2008, Jepsen et al., 2015).

Nossos resultados confirmam dados da literatura sobre a importância da TMPP regular no controle das DPI (Pjetursson et al., 2012, Atieh et al., 2013, Jepsen et al., 2015, Monje et al., 2016). Ao avaliarem 70 indivíduos, Pjetursson et al. (2012) encontraram uma alta prevalência de PI (38.6%) sendo que indivíduos irregulares em TMPP apresentaram uma maior prevalência de PI (52.2%) quando comparados aos que realizavam TMPP frequentemente (31.9%) ($p = 0.102$) (Pjetursson et al., 2012). A ausência de TMPP também foi associada ao aumento do risco de desenvolver PI em revisões sistemáticas recentes (Atieh et al., 2013, Jepsen et al., 2015, Monje et al., 2016). Entretanto Aguirre-Zorzano et al. (2015) relataram que mesmo em indivíduos que realizavam TMPP regular a prevalência de PI encontrada foi clinicamente significativa (15%) (Aguirre-Zorzano et al., 2015).

Em nossa análise, os resultados microbiológicos foram também reportados ajustados para possíveis variáveis de risco e confundimento na doença periodontal e peri-implantar, como o tabagismo, diabetes e índice de placa. Esta tomada de decisão foi baseada no fato de que estas variáveis podem, por si só, impactar os achados microbiológicos (Socransky and Haffajee, 2002). Entretanto comparações com outros achados são limitadas, pois poucos estudos avaliaram estas associações em estudos microbiológicos em implantes (Eick et al., 2016, Renvert et al., 2007, Canullo et al., 2016).

Foram encontradas, neste estudo, diferenças na CBT e também na frequência isolada de alguns patógenos quando comparados indivíduos com implantes diagnosticados com MP e PI. Indivíduos que tiveram uma piora na condição peri-implantar ao longo do tempo apresentaram maior CBT em ambos os grupos (GTP e GNTP) e também aumento na frequência isolada de *P. gingivalis* e *F. nucleatum*. Renvert et al. (2007) encontraram também maiores frequências de *P. gingivalis* e *F.*

nucleatum em sítios com PI (Renvert et al., 2007). Resultados divergentes foram reportados em um estudo onde os níveis de *P. gingivalis* e *F. nucleatum* não foram associados à presença de PI (Zhuang et al., 2016). Nosso estudo não mostrou aumento estatisticamente significativo das bactérias do complexo vermelho nos indivíduos que foram diagnosticados com PI em comparação com indivíduos com MP. Porém, quando os patógenos foram analisados de forma isolada, foi encontrada uma maior frequência de *P. gingivalis*, *T. denticola* e *F. nucleatum* nos indivíduos com PI em T2. Resultados semelhantes foram descritos em um estudo retrospectivo, onde maiores frequências de *T. denticola* e *F. nucleatum* em implantes com sinais de inflamação foram encontradas (Eick et al., 2016). Em uma revisão realizada em 2011 Mombelli e Decaillet relataram que foram encontrados somente 2 estudos (Rosenberg et al., 1991, Maximo et al., 2009) comparando-se a microflora de implantes com MP e PI, porém os estudos reportam dados de curtos períodos de tempo e análise em implantes que apresentaram falhas, tornando assim difícil a comparação entre os resultados (Mombelli and Decaillet, 2011).

A PI parece ter uma natureza etiológica multifatorial e a interação entre bactérias e a defesa do hospedeiro parece ser a principal causa que leva ao desenvolvimento da doença (Berglundh et al., 2011, Lang et al., 2011). O esclarecimento de como esta interação ocorre e a participação de outros patógenos ainda precisa ser mais pesquisado, para que se possam identificar quais fatores podem levar à destruição tecidual e, conseqüentemente, quais indivíduos apresentam maior risco de desenvolver a doença.

A sucessão bacteriana que leva ao crescimento e predominância de espécies mais virulentas que geralmente estão relacionadas à doença se dá de uma maneira muito complexa no ambiente subgingival (Kuboniwa and Lamont, 2010). Neste sentido, é necessário maior esclarecimento se o potencial patogênico de algumas bactérias observadas nos tecidos periodontais é mantido nos tecidos peri-implantares. De acordo com Cortelli et al. (2013) comparativamente aos sítios dentários, a DPI parece se relacionar a uma menor frequência de bactérias e a um biofilme de menor complexidade, isto é, com menor diversidade de espécies (Cortelli et al., 2013, Kumar et al., 2012). Segundo Kumar et al. (2012), o microbioma de implantes difere do microbioma periodontal tanto na saúde quanto na doença. Esses autores

observaram maiores concentrações de microrganismos Gram-negativos em implantes do que nas amostras subgingivais de dentes. Interessantemente, implantes saudáveis demonstraram níveis mais elevados de anaeróbios Gram-negativos e menores níveis de aeróbios Gram-positivos. Assim, torna-se necessário o estudo de outros patógenos que poderiam estar associados a DPI além dos estudados e sabidamente associados a doença periodontal.

Enquanto as bactérias dos complexos vermelho e laranja são frequentemente associadas à presença de PE e ao aumento da PS, o complexo azul não tem sido relacionado à presença de doença (Socransky et al., 1998). Implantes saudáveis geralmente apresentam uma flora composta por bactérias Gram positivas, bacilos e cocos (Mombelli et al., 1987, Mombelli, 2002, Kocar et al., 2010, Heitz-Mayfield e Lang, 2010). Outros autores sugerem que as bactérias geralmente associadas à PE como *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* e *F. nucleatum* também podem ser encontradas em sítios peri-implantares saudáveis (Casado et al., 2011). Entretanto Renvert *et al.* (2007) não encontraram diferenças entre a flora de dentes comparados a implantes doentes e saudáveis (Renvert et al., 2007).

Recentemente, Aruni et al. revisaram as etapas de formação do biofilme (Aruni et al., 2015). Espécies do gênero *Actinomyces* e os estreptococos orais são colonizadores primários que se aderem à película adquirida e interagem entre si favorecendo a colonização tanto de colonizadores secundários como *F. nucleatum*, quanto de colonizadores tardios como os que compõem o complexo vermelho. Por isso, conforme o biofilme se espessa ou aumenta em quantidade, ocorre um aumento gradual, que posteriormente se torna constante de várias espécies, inclusive de colonizadores primários (Thurnheer et al., 2016). Em dentes, por exemplo, as espécies do gênero *Actinomyces* podem ser as mais predominantes tanto no biofilme supra quanto no subgingival e tanto na saúde quanto na doença periodontal (Ximenez-Fyvie et al., 2000b, Ximenez-Fyvie et al., 2000a), o que poderia hipoteticamente explicar a redução de *A. naeslundii* no grupo GTP.

Neste sentido, este estudo demonstrou que, após 5 anos, houve uma tendência de aumento na frequência de patógenos em implantes que apresentaram o diagnóstico de PI e nos indivíduos com MP que não faziam TMPP regular. Isto ficou evidente pelo aumento da CBT e também pelas maiores contagens de bactérias dos

complexos vermelho (não ajustada) e laranja encontrada em GNTP. Um melhor entendimento sobre mecanismos envolvidos na susceptibilidade e conversão de quadros de MP para PI dependente e independente de TMPP são necessários.

Pelo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo sobre a associação da frequência de diferentes patógenos na presença ou não de TMPP regular em indivíduos diagnosticados com MP e acompanhados durante 05 anos, onde se destaca este longo período de acompanhamento. Poucos estudos longitudinais de acompanhamento da flora bacteriana são encontrados na literatura e a maioria monitorando períodos e amostras bem menores (Leonhardt et al., 1993, Mombelli et al., 1995, Furst et al., 2007, Salvi et al., 2008, Mombelli and Decaillet, 2011). Em uma revisão sistemática recente sobre as diferenças na microbiota entre indivíduos parcialmente e totalmente desdentados apenas estudos transversais foram identificados (de Waal et al., 2014). Os autores sugeriram que o número limitado de estudos disponíveis e a grande variação nas pesquisas em relação às bactérias não permitiu concluir se há diferenças entre a microbiota de implantes com PI em indivíduos parcialmente e totalmente desdentados.

Este estudo tem a limitação de ter pesquisado apenas 6 espécies bacterianas comumente encontradas na doença periodontal e também relacionadas à PI. Assim outros patógenos relacionados à PI podem ter sido negligenciados, já que há relatos de outras espécies bacterianas que não são comumente relacionadas na patogênese da PE, porém foram encontradas em sítios com PI e não foram incluídas nestas análises (Koyanagi et al., 2013). Além disso, há a questão da possível presença de bactérias não cultiváveis em sítios periodontais e peri-implantares o que pode limitar as conclusões do presente estudo.

Assim, estudos longitudinais clínicos e microbiológicos adicionais desde a instalação do implante são necessários e devem ser conduzidos no intuito de verificar a provável sucessão bacteriana que ocorre em implantes que estão sujeitos ao desenvolvimento da PI e sua associação com distintos fatores de risco.

CONCLUSÕES

Pôde-se concluir que houve longitudinalmente um aumento significativo na CBT, nas frequências isoladas dos patógenos *P. gingivalis* e *P. intermedia* e na frequência dos

dois patógenos avaliados do complexo laranja no GNTP. Por outro lado estes mesmos patógenos e *T. forsythia* apresentaram redução em GTP. Adicionalmente, indivíduos com diagnóstico de PI apresentaram, de forma significativa, maiores CBT e dos patógenos *P. gingivalis*, *T. denticola* e *F. nucleatum*. Assim, foi observado um papel benéfico da TMPP em manter a estabilidade e homeostase da condição clínica e microbiológica peri-implantar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguirre-Zorzano, L. A., Estefania-Fresco, R., Telletxea, O. & Bravo, M. (2015) Prevalence of peri-implant inflammatory disease in patients with a history of periodontal disease who receive supportive periodontal therapy. *Clin Oral Implants Res* **26**, 1338-1344. doi:10.1111/clr.12462.
- Aruni, A. W., Dou, Y., Mishra, A. & Fletcher, H. M. (2015) The Biofilm Community- Rebels with a Cause. *Curr Oral Health Rep* **2**, 48-56. doi:10.1007/s40496-014-0044-5.
- Atieh, M. A., Alsabeeha, N. H., Faggion, C. M., Jr. & Duncan, W. J. (2013) The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* **84**, 1586-1598. doi:10.1902/jop.2012.120592.
- Berglundh, T., Zitzmann, N. U. & Donati, M. (2011) Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol* **38 Suppl 11**, 188-202. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01672.x.
- Canullo, L., Penarrocha-Oltra, D., Covani, U., Botticelli, D., Serino, G. & Penarrocha, M. (2016) Clinical and microbiological findings in patients with peri-implantitis: a cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res* **27**, 376-382. doi:10.1111/clr.12557.
- Canullo, L., Penarrocha-Oltra, D., Soldini, C., Mazzocco, F., Penarrocha, M. & Covani, U. (2015) Microbiological assessment of the implant-abutment interface in different connections: cross-sectional study after 5 years of functional loading. *Clin Oral Implants Res* **26**, 426-434. doi:10.1111/clr.12383.
- Casado, P. L., Otazu, I. B., Balduino, A., de Mello, W., Barboza, E. P. & Duarte, M. E. (2011) Identification of periodontal pathogens in healthy periimplant sites. *Implant Dent* **20**, 226-235. doi:10.1097/ID.0b013e3182199348.
- Charalampakis, G., Leonhardt, A., Rabe, P. & Dahlen, G. (2012) Clinical and microbiological characteristics of peri-implantitis cases: a retrospective

- multicentre study. *Clin Oral Implants Res* **23**, 1045-1054. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02258.x.
- Cohen, R. E., Research, S. & Therapy Committee, A. A. o. P. (2003) Position paper: periodontal maintenance. *J Periodontol* **74**, 1395-1401. doi:10.1902/jop.2003.74.9.1395.
- Cortelli, J. R., Cortelli, S. C., Jordan, S., Haraszthy, V. I. & Zambon, J. J. (2005) Prevalence of periodontal pathogens in Brazilians with aggressive or chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* **32**, 860-866. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00777.x.
- Cortelli, S. C., Cortelli, J. R., Romeiro, R. L., Costa, F. O., Aquino, D. R., Orzechowski, P. R., Araujo, V. C. & Duarte, P. M. (2013) Frequency of periodontal pathogens in equivalent peri-implant and periodontal clinical statuses. *Arch Oral Biol* **58**, 67-74. doi:10.1016/j.archoralbio.2012.09.004.
- Costa, F. O., Takenaka-Martinez, S., Cota, L. O., Ferreira, S. D., Silva, G. L. & Costa, J. E. (2012) Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* **39**, 173-181. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01819.x.
- Cosyn, J., Van Aelst, L., Collaert, B., Persson, G. R. & De Bruyn, H. (2011) The peri-implant sulcus compared with internal implant and suprastructure components: a microbiological analysis. *Clin Implant Dent Relat Res* **13**, 286-295. doi:10.1111/j.1708-8208.2009.00220.x.
- De Bruyn, H., Bouvry, P., Collaert, B., De Clercq, C., Persson, G. R. & Cosyn, J. (2013) Long-term clinical, microbiological, and radiographic outcomes of Branemark implants installed in augmented maxillary bone for fixed full-arch rehabilitation. *Clin Implant Dent Relat Res* **15**, 73-82. doi:10.1111/j.1708-8208.2011.00359.x.
- de Waal, Y. C., Winkel, E. G., Meijer, H. J., Raghoobar, G. M. & van Winkelhoff, A. J. (2014) Differences in peri-implant microflora between fully and partially edentulous patients: a systematic review. *J Periodontol* **85**, 68-82. doi:10.1902/jop.2013.130088.
- Eick, S., Ramseier, C. A., Rothenberger, K., Bragger, U., Buser, D. & Salvi, G. E. (2016) Microbiota at teeth and implants in partially edentulous patients. A 10-year retrospective study. *Clin Oral Implants Res* **27**, 218-225. doi:10.1111/clr.12588.

- Ferreira, S. D., Silva, G. L., Cortelli, J. R., Costa, J. E. & Costa, F. O. (2006) Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol* **33**, 929-935. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.01001.x.
- Fitzmaurice, G. M., Laird, N.M. e Ware, J.H. (2011) *Applied Longitudinal Analysis*. New Jersey, USA: John Wiley & Sons.
- Furst, M. M., Salvi, G. E., Lang, N. P. & Persson, G. R. (2007) Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clin Oral Implants Res* **18**, 501-508. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01381.x.
- Hair, J. F., Black, W. C., Babin, B. J., Anderson, R. E. e Tatham, R. L. (2009) *Análise Multivariada de Dados*. Porto Alegre, BR: Bookman.
- Heitz-Mayfield, L. J. (2008) Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol* **35**, 292-304. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01275.x.
- Heitz-Mayfield, L. J. & Lang, N. P. (2010) Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol 2000* **53**, 167-181. doi:10.1111/j.1600-0757.2010.00348.x.
- Hultin, M., Gustafsson, A., Hallstrom, H., Johansson, L. A., Ekfeldt, A. & Klinge, B. (2002) Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* **13**, 349-358.
- Hultin, M., Gustafsson, A. & Klinge, B. (2000) Long-term evaluation of osseointegrated dental implants in the treatment of partly edentulous patients. *J Clin Periodontol* **27**, 128-133.
- Hultin, M., Komiyama, A. & Klinge, B. (2007) Supportive therapy and the longevity of dental implants: a systematic review of the literature. *Clin Oral Implants Res* **18 Suppl 3**, 50-62. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01447.x.
- Jepsen, S., Berglundh, T., Genco, R., Aass, A. M., Demirel, K., Derks, J., Figuero, E., Giovannoli, J. L., Goldstein, M., Lambert, F., Ortiz-Vigon, A., Polyzois, I., Salvi, G. E., Schwarz, F., Serino, G., Tomasi, C. & Zitzmann, N. U. (2015) Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol* **42 Suppl 16**, S152-157. doi:10.1111/jcpe.12369.
- Karoussis, I. K., Salvi, G. E., Heitz-Mayfield, L. J., Bragger, U., Hammerle, C. H. & Lang, N. P. (2003) Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res* **14**, 329-339.

- Kocar, M., Seme, K. & Hren, N. I. (2010) Characterization of the normal bacterial flora in peri-implant sulci of partially and completely edentulous patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* **25**, 690-698.
- Koyanagi, T., Sakamoto, M., Takeuchi, Y., Maruyama, N., Ohkuma, M. & Izumi, Y. (2013) Comprehensive microbiological findings in peri-implantitis and periodontitis. *J Clin Periodontol* **40**, 218-226. doi:10.1111/jcpe.12047.
- Kuboniwa, M. & Lamont, R. J. (2010) Subgingival biofilm formation. *Periodontol 2000* **52**, 38-52. doi:10.1111/j.1600-0757.2009.00311.x.
- Kumar, P. S., Mason, M. R., Brooker, M. R. & O'Brien, K. (2012) Pyrosequencing reveals unique microbial signatures associated with healthy and failing dental implants. *J Clin Periodontol* **39**, 425-433. doi:10.1111/j.1600-051X.2012.01856.x.
- Lang, N. P., Berglundh, T., Heitz-Mayfield, L. J., Pjetursson, B. E., Salvi, G. E. & Sanz, M. (2004) Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications. *Int J Oral Maxillofac Implants* **19 Suppl**, 150-154.
- Lang, N. P., Berglundh, T. & Working Group 4 of Seventh European Workshop on, P. (2011) Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* **38 Suppl 11**, 178-181. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01674.x.
- Leonhardt, A., Adolfsson, B., Lekholm, U., Wikstrom, M. & Dahlen, G. (1993) A longitudinal microbiological study on osseointegrated titanium implants in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res* **4**, 113-120.
- Lindhe, J., Meyle, J. & Group, D. o. E. W. o. P. (2008) Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* **35**, 282-285. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x.
- Lopez, N. J., Smith, P. C. & Gutierrez, J. (2002) Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol* **73**, 911-924. doi:10.1902/jop.2002.73.8.911.
- Maximo, M. B., de Mendonca, A. C., Renata Santos, V., Figueiredo, L. C., Feres, M. & Duarte, P. M. (2009) Short-term clinical and microbiological evaluations of peri-implant diseases before and after mechanical anti-infective therapies. *Clin Oral Implants Res* **20**, 99-108. doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01618.x.

- Mombelli, A. (1998) Aging and the periodontal and peri-implant microbiota. *Periodontol 2000* **16**, 44-52.
- Mombelli, A. (2002) Microbiology and antimicrobial therapy of peri-implantitis. *Periodontol 2000* **28**, 177-189.
- Mombelli, A. & Decaillet, F. (2011) The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *J Clin Periodontol* **38 Suppl 11**, 203-213. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01666.x.
- Mombelli, A. & Lang, N. P. (1992) Antimicrobial treatment of peri-implant infections. *Clin Oral Implants Res* **3**, 162-168.
- Mombelli, A., Marxer, M., Gaberthuel, T., Grunder, U. & Lang, N. P. (1995) The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *J Clin Periodontol* **22**, 124-130.
- Mombelli, A., Muller, N. & Cionca, N. (2012) The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* **23 Suppl 6**, 67-76. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02541.x.
- Mombelli, A., van Oosten, M. A., Schurch, E., Jr. & Land, N. P. (1987) The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol* **2**, 145-151.
- Monje, A., Aranda, L., Diaz, K. T., Alarcon, M. A., Bagramian, R. A., Wang, H. L. & Catena, A. (2016) Impact of Maintenance Therapy for the Prevention of Peri-implant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res* **95**, 372-379. doi:10.1177/0022034515622432.
- Pjetursson, B. E., Helbling, C., Weber, H. P., Matuliene, G., Salvi, G. E., Bragger, U., Schmidlin, K., Zwahlen, M. & Lang, N. P. (2012) Peri-implantitis susceptibility as it relates to periodontal therapy and supportive care. *Clin Oral Implants Res* **23**, 888-894. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02474.x.
- Quirynen, M., Alsaadi, G., Pauwels, M., Haffajee, A., van Steenberghe, D. & Naert, I. (2005a) Microbiological and clinical outcomes and patient satisfaction for two treatment options in the edentulous lower jaw after 10 years of function. *Clin Oral Implants Res* **16**, 277-287. doi:10.1111/j.1600-0501.2005.01127.x.
- Quirynen, M. & Van Assche, N. (2011) Microbial changes after full-mouth tooth extraction, followed by 2-stage implant placement. *J Clin Periodontol* **38**, 581-589. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01728.x.

- Quirynen, M., Vogels, R., Pauwels, M., Haffajee, A. D., Socransky, S. S., Uzel, N. G. & van Steenberghe, D. (2005b) Initial subgingival colonization of 'pristine' pockets. *J Dent Res* **84**, 340-344.
- Quirynen, M., Vogels, R., Peeters, W., van Steenberghe, D., Naert, I. & Haffajee, A. (2006) Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets. *Clin Oral Implants Res* **17**, 25-37. doi:10.1111/j.1600-0501.2005.01194.x.
- Rakic, M., Grusovin, M. G. & Canullo, L. (2016) The Microbiologic Profile Associated with Peri-Implantitis in Humans: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants* **31**, 359-368. doi:10.11607/jomi.4150.
- Renvert, S. & Quirynen, M. (2015) Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review. *Clin Oral Implants Res* **26 Suppl 11**, 15-44. doi:10.1111/clr.12636.
- Renvert, S., Roos-Jansaker, A. M., Lindahl, C., Renvert, H. & Rutger Persson, G. (2007) Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation. *Clin Oral Implants Res* **18**, 509-516. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01378.x.
- Rosenberg, E. S., Torosian, J. P. & Slots, J. (1991) Microbial differences in 2 clinically distinct types of failures of osseointegrated implants. *Clin Oral Implants Res* **2**, 135-144.
- Salvi, G. E., Furst, M. M., Lang, N. P. & Persson, G. R. (2008) One-year bacterial colonization patterns of *Staphylococcus aureus* and other bacteria at implants and adjacent teeth. *Clin Oral Implants Res* **19**, 242-248. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01470.x.
- Sanz, M., Chapple, I. L. & Working Group 4 of the, V. E. W. o. P. (2012) Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *J Clin Periodontol* **39 Suppl 12**, 202-206. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01837.x.
- Schou, S. (2008) Implant treatment in periodontitis-susceptible patients: a systematic review. *J Oral Rehabil* **35 Suppl 1**, 9-22. doi:10.1111/j.1365-2842.2007.01830.x.
- Shibli, J. A., Melo, L., Ferrari, D. S., Figueiredo, L. C., Faveri, M. & Feres, M. (2008) Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clin Oral Implants Res* **19**, 975-982. doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01566.x.

- Silness, J. & Loe, H. (1964) Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand* **22**, 121-135.
- Socransky, S. S. & Haffajee, A. D. (2002) Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000* **28**, 12-55.
- Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C. & Kent, R. L., Jr. (1998) Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* **25**, 134-144.
- Thurnheer, T., Bostanci, N. & Belibasakis, G. N. (2016) Microbial dynamics during conversion from supragingival to subgingival biofilms in an in vitro model. *Mol Oral Microbiol* **31**, 125-135. doi:10.1111/omi.12108.
- Ximenez-Fyvie, L. A., Haffajee, A. D. & Socransky, S. S. (2000a) Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol* **27**, 648-657.
- Ximenez-Fyvie, L. A., Haffajee, A. D. & Socransky, S. S. (2000b) Microbial composition of supra- and subgingival plaque in subjects with adult periodontitis. *J Clin Periodontol* **27**, 722-732.
- Zhuang, L. F., Watt, R. M., Mattheos, N., Si, M. S., Lai, H. C. & Lang, N. P. (2016) Periodontal and peri-implant microbiota in patients with healthy and inflamed periodontal and peri-implant tissues. *Clin Oral Implants Res* **27**, 13-21. doi:10.1111/clr.12508.

Tabela 1 – Características de interesse da amostra em T1 e T2

Variáveis	Baseline (T1)			Exame final (T2)		
	GNTP <i>n</i> = 41	GTP <i>n</i> = 39	<i>p</i>	GNTP <i>n</i> = 41	GTP <i>n</i> = 39	<i>p</i>
Gênero						
Masculino	22 (53.7%)	24 (61.5%)	0.476	22 (53.7%)	24 (61.5%)	0.476
Feminino	19 (46.3%)	15 (38.5%)		19 (46.3%)	15 (38.5%)	
Idade (anos)**	46.3 ± 10	42.7 ± 13	0.171	51.4 ± 10.5	48 ± 13	0.195
Fumantes/ex-fumantes*						
Sim	13 (31.7%)	8 (20.5%)	0.255	14 (34.1%)	8 (20.5%)	0.172
Não	28 (68.3%)	31 (79.5%)		27 (65.9%)	31 (79.5%)	
Diabetes*						
Sim	6 (14.6%)	5 (12.8%)	0.814	6 (14.6%)	7 (17.9%)	0.688
Não	35 (85.4%)	34 (87.2%)		35 (85.4%)	32 (82.1%)	
Numero de dentes**	849	805	0.927	846	797	0.794
	20.6 ± 6.2	20.6 ± 7		20.6 ± 6.2	20.3 ± 6.9	
Média de perda de dentes **	2.9 ± 3.9	4.3 ± 5.6	0.283	2.9 ± 3.9	3.0 ± 4.8	0.607
Número de implantes**	183	157	0.143	180	156	0.419
	4.4 ± 3.8	3.9 ± 2.1		4.4 ± 3.8	4.5 ± 3.1	
Tempo de instalação da prótese (meses)**	21.3 ± 7.1	24.7 ± 17.4	0.454	80.5 ± 9	77.4 ± 12.5	0.457
Índice de placa	1,6 ± 0,6	1,4 ± 0,6	0,176	1,9 ± 0,5	1,4 ± 0,7	0,001
Diagnóstico periodontal						
Saudável	32 (78.0%)	29 (74.4%)	0.698	24 (58,5%)	28 (71,8%)	0.214
PE	9 (22.0%)	10 (25.6%)		17 (41,5%)	11 (28,2%)	
Diagnóstico peri-implantar*						
Saudável	0	0	NA	0 (0.0%)	12 (100%)	
MP	41	39	NA	23 (56.0%)	20 (51.2%)	0,000
PI	0	0	NA	18 (43.9%)	7 (18%)	

GNTP: grupo sem manutenção periodontal/peri-implantar preventiva; GTP: grupo com manutenção periodontal/peri-implantar preventiva. PE: periodontite; MP: mucosite peri-implantar; PI: peri-implantite; NA, não se aplica. *n (%): teste Qui quadrado; ¥ Teste exato de Fisher; **médias ± desvios padrões; Médias comparadas pelo teste Mann-Whitney.

Tabela 2 - Comparações na amostra total e intra-grupos da carga bacteriana total e frequência isolada dos patógenos estudados e dos complexos vermelho e laranja em T1 e T2.

Variáveis	Amostra total					GTP				GNTP							
	T1		T2		p ¹	T1		T2		p não ajustado ¹	p ajustado ²	T1		T2		p não ajustado ¹	p ajustado ²
	Média	D.P.	Média	D.P.		Média	D.P.	Média	D.P.			Média	D.P.	Média	D.P.		
ln (CBT)	15,51	1,49	15,50	1,52	0,998	15,45	1,58	15,07	1,55	0,001*	0,001*	15,57	1,41	15,91	1,38	0,001*	0,029*
ln (Complexo vermelho)	12,12	2,97	12,04	3,22	0,891	12,01	2,91	11,64	3,10	0,011*	0,079	12,22	3,06	12,42	3,32	0,014*	0,917
ln (Complexo laranja**)	13,76	3,24	13,91	3,56	0,037*	12,09	2,74	11,81	2,96	0,024*	0,013*	15,34	2,88	15,90	2,89	0,000*	0,008*
ln (<i>T. forsythia</i>)	10,17	3,37	10,04	3,43	0,408	9,97	3,32	9,52	3,31	0,000*	0,000*	10,35	3,45	10,54	3,52	0,010*	0,942
ln (<i>P. gingivalis</i>)	6,52	3,62	6,50	4,03	0,640	5,99	2,85	5,26	3,44	0,003*	0,001*	7,02	4,21	7,68	4,23	0,000*	0,011*
ln (<i>T. denticola</i>)	8,75	4,40	8,79	4,39	0,560	8,96	4,38	9,12	4,27	0,620	0,495	8,54	4,47	8,49	4,53	0,622	0,537
ln (<i>P. intermedia</i>)	13,69	3,34	13,83	3,67	0,064	11,98	2,90	11,68	3,09	0,026*	0,013*	15,32	2,91	15,88	2,94	0,000*	0,009*
ln (<i>F. nucleatum</i>)	7,07	1,88	7,40	1,78	0,000*	7,02	1,67	7,16	1,59	0,000*	0,144	7,11	2,08	7,63	1,94	0,000*	0,000*
ln (<i>A. naeslundii</i>)	14,27	3,24	14,23	2,81	0,138	14,13	2,94	13,53	2,52	0,000*	0,011*	14,39	3,53	14,90	2,93	0,007*	0,085

¹ Teste de Wilcoxon; ² Modelo Marginal Linear ajustado para as variáveis tabagismo, diabetes e índice de placa. ln: Logaritmo neperiano; CBT: contagem bacteriana total; **Complexo laranja: *P. intermedia* e *F. nucleatum*, *valores estatisticamente significativos.

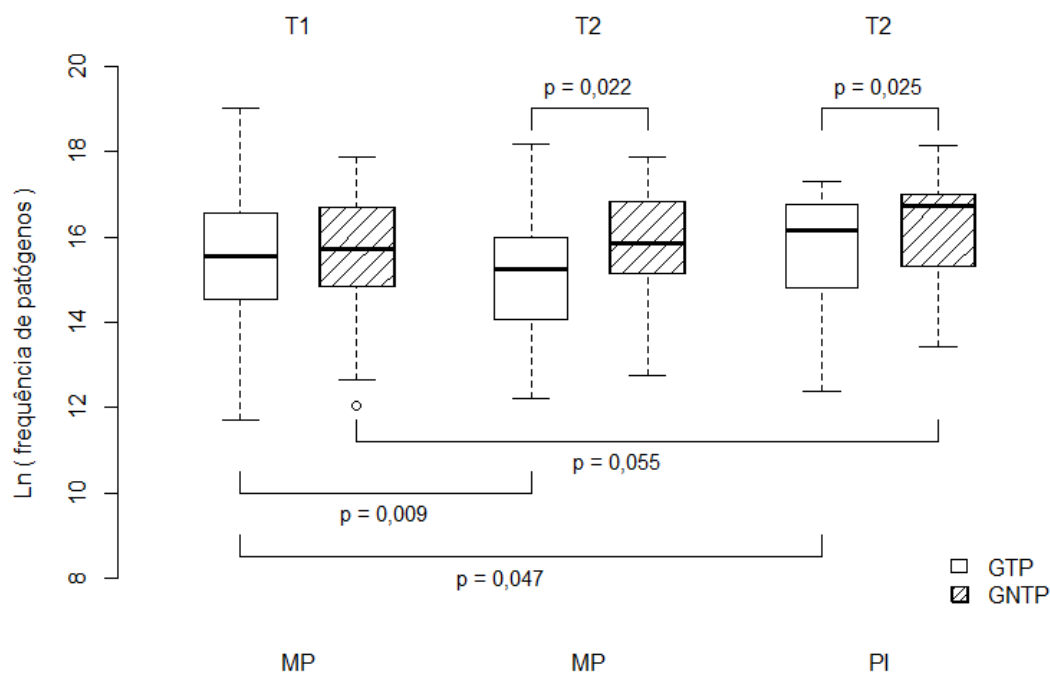


Figura 1. Comparação da carga bacteriana total intra e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa. MP: mucosite peri-implantar, PI: peri-implantite; GTP: grupo terapia de manutenção periodontal/peri-implantar; GNTP: grupo sem terapia de manutenção periodontal/peri-implantar

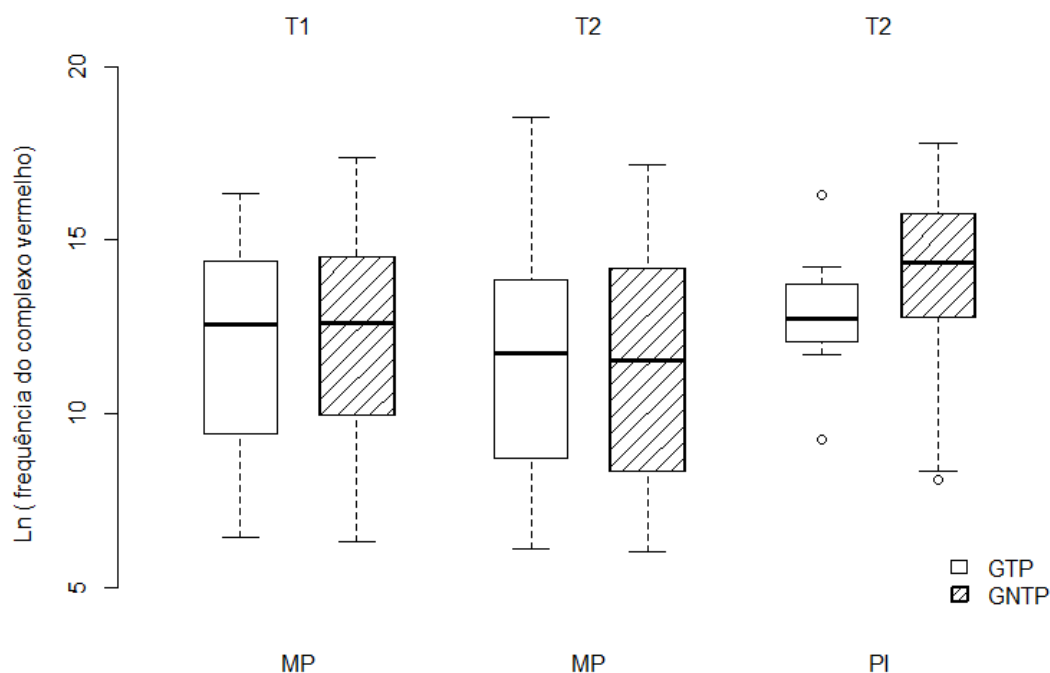


Figura 2a. Comparação da frequência do complexo vermelho intra e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa. MP: mucosite peri-implantar, PI: peri-implantite; GTP: grupo terapia de manutenção periodontal/peri-implantar; GNTP: grupo sem terapia de manutenção periodontal/peri-implantar

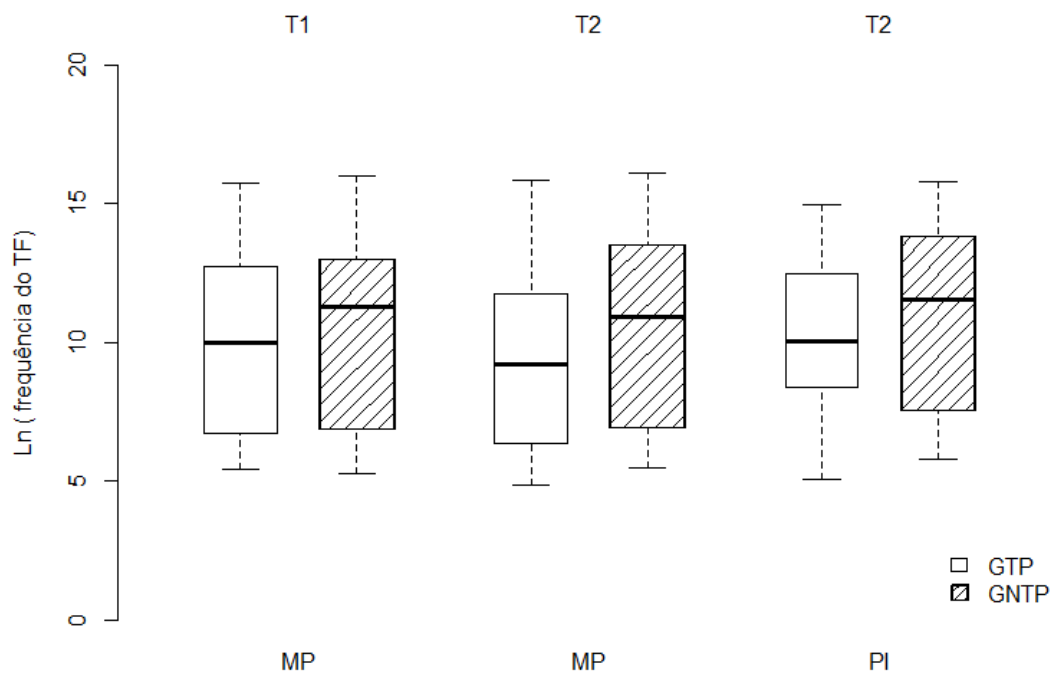


Figura 2b. Comparação da frequência de *T. forsythia intra* e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa. MP: mucosite peri-implantar, PI: peri-implantite; GTP: grupo terapia de manutenção periodontal/peri-implantar; GNTP: grupo sem terapia de manutenção periodontal/peri-implantar

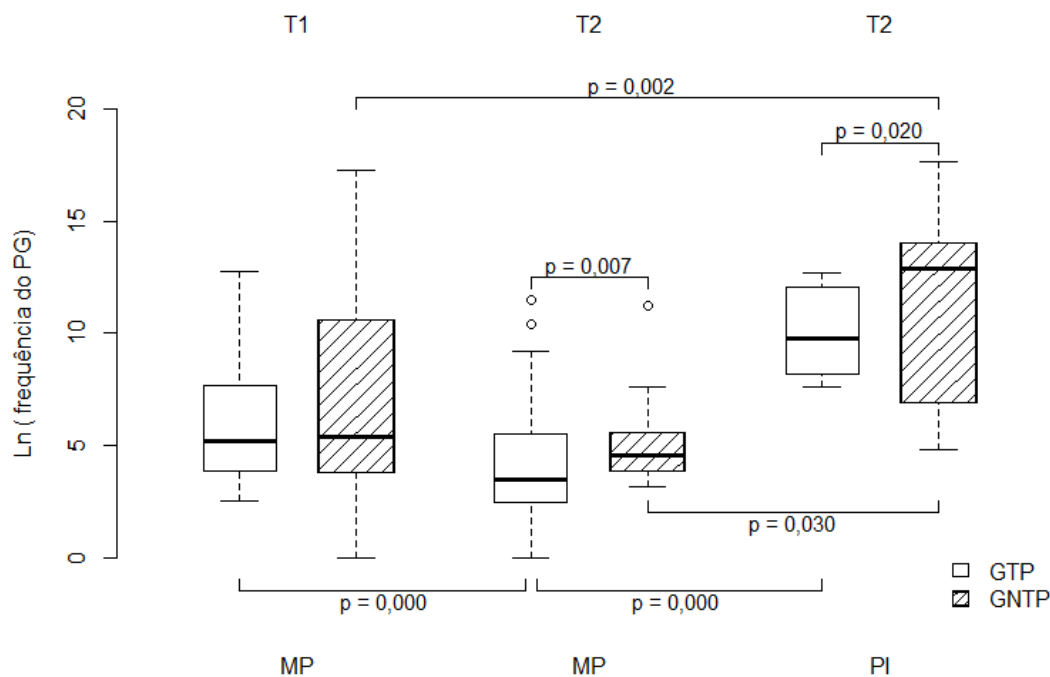


Figura 2c. Comparação da frequência de *P. gingivalis intra* e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa. MP: mucosite peri-implantar, PI: peri-implantite; GTP: grupo terapia de manutenção periodontal/peri-implantar; GNTP: grupo sem terapia de manutenção periodontal/peri-implantar

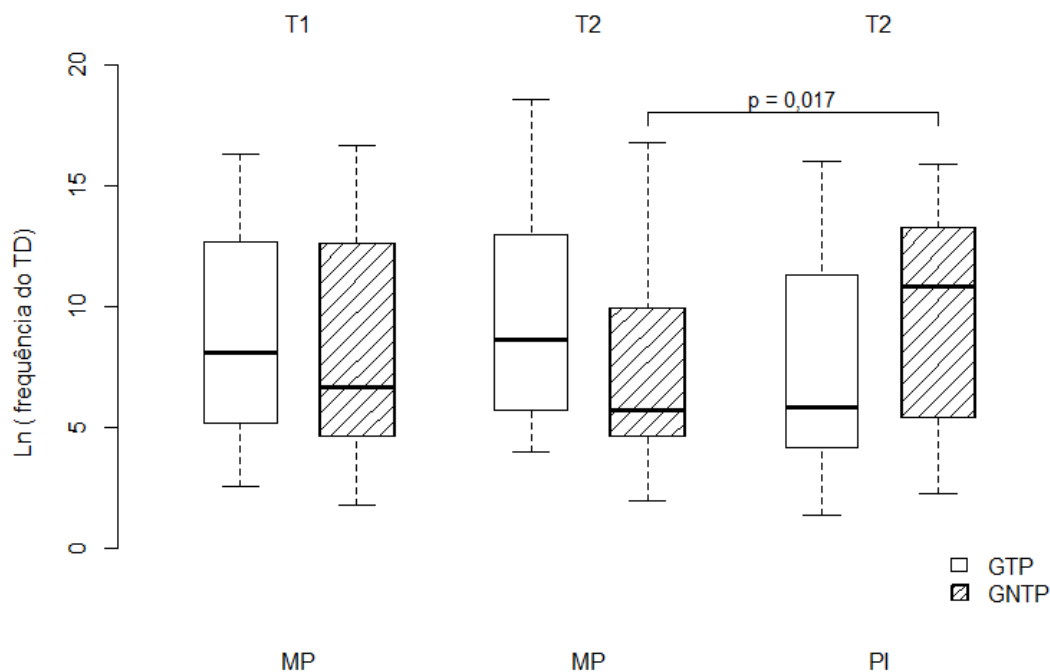


Figura 2d. Comparação da frequência de *T. denticola* intra e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa. MP: mucosite peri-implantar, PI: peri-implantite; GTP: grupo terapia de manutenção periodontal/peri-implantar; GNTP: grupo sem terapia de manutenção periodontal/peri-implantar

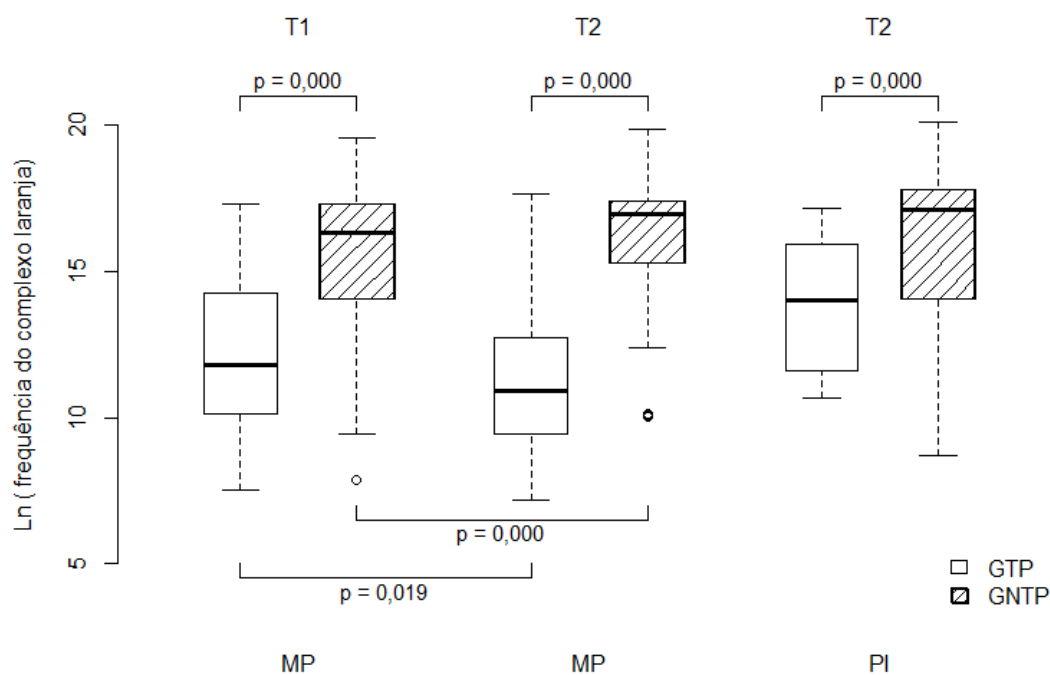


Figura 3a. Comparação da frequência dos representantes do complexo laranja (*P. intermedia* e *F. nucleatum*) intra e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa. MP: mucosite peri-implantar, PI: peri-implantite; GTP: grupo terapia de manutenção periodontal/peri-implantar; GNTP: grupo sem terapia de manutenção periodontal/peri-implantar

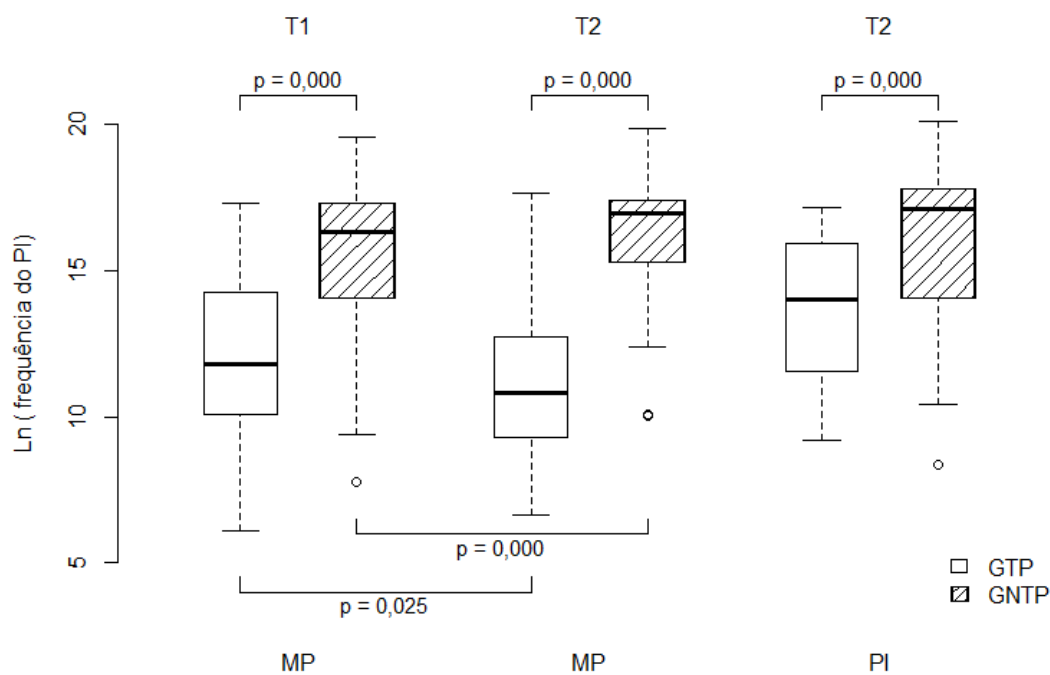


Figura 3b. Comparação da frequência de *P. intermedia* intra e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa. MP: mucosite peri-implantar, PI: peri-implantite; GTP: grupo terapia de manutenção periodontal/peri-implantar; GNTP: grupo sem terapia de manutenção periodontal/peri-implantar

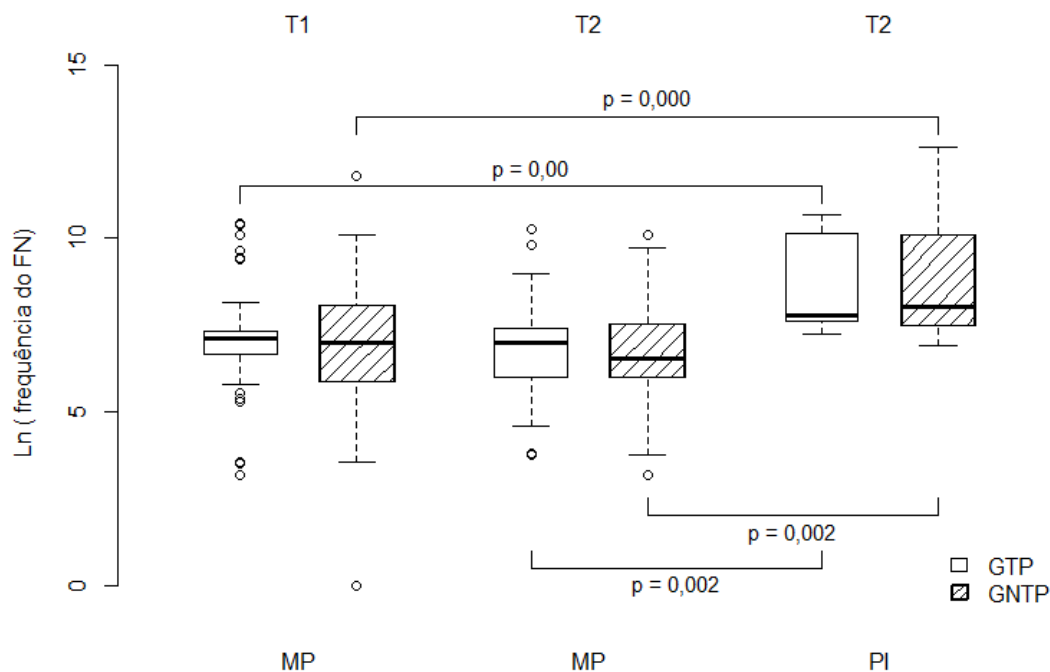


Figura 3c. Comparação da frequência de *F. nucleatum* intra e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa. MP: mucosite peri-implantar, PI: peri-implantite; GTP: grupo terapia de manutenção periodontal/peri-implantar; GNTP: grupo sem terapia de manutenção periodontal/peri-implantar

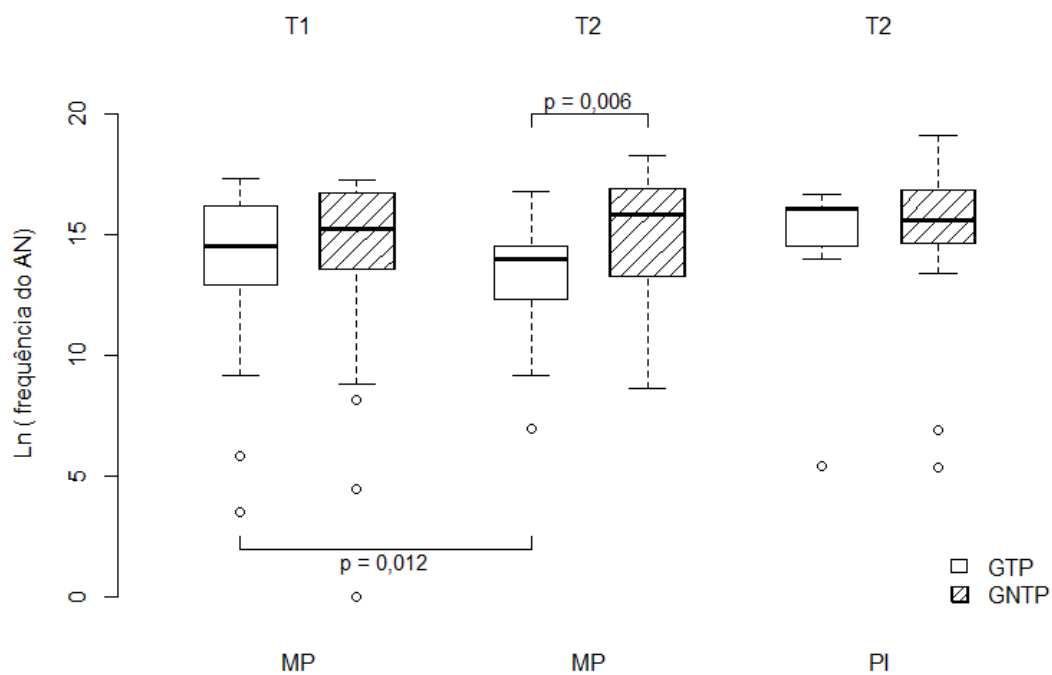


Figura 4. Comparação da frequência de *A. naeslundii intra* e inter-grupos e entre os diagnósticos em cada tempo, controlando por fumo, diabetes e índice de placa. MP: mucosite peri-implantar, PI: peri-implantite; GTP: grupo terapia de manutenção periodontal/peri-implantar; GNTP: grupo sem terapia de manutenção periodontal/peri-implantar

7. ARTIGO 2 - REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E PERI-IMPLANTITE: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

RESUMO

Objetivo: Avaliar a evidência científica em estudos observacionais se implantes em função instalados em indivíduos com diagnóstico de periodontite (PE) ou histórico de PE tem maior chance de apresentar peri-implantite (PI). Métodos: Uma busca eletrônica foi conduzida até março de 2016 além de uma busca manual, sem restrição de data de publicação (PROSPERO CRD42015009518). Dois revisores independentes selecionaram, extraíram os dados e avaliaram o risco de bias por meio da escala de Newcastle Ottawa modificada - para estudos coorte, caso-controle e transversal. A meta-análise foi realizada de forma dicotômica para presença ou ausência de PI. Medidas de efeito sumário e taxas de razão de chances/*odds ratio* (OR) com 95% IC foram calculadas. Resultados: Foram selecionados 17 artigos (5 coortes, 1 caso-controle e 11 transversais). Todos os artigos coorte e o caso-controle foram classificados com baixo risco de viés. Entre os transversais apenas 1 foi considerado com alto risco de viés e 10 com baixo risco. Apenas dois estudos não demonstraram uma associação entre o diagnóstico ou histórico PE e a ocorrência de PI. A meta-análise dos estudos coorte mostrou que indivíduos (OR = 7.22, 95% IC; 2.16-24.12), e implantes (OR = 5.63, 95% IC; 2.41-13.15) na presença de PE apresentaram maior risco de desenvolver PI. Nos estudos transversais, em análises para OR não ajustadas, indivíduos com PE apresentaram maior chance de apresentar PI (OR = 3.18 95% IC; 1.85-5.47). Quando a análise foi realizada com OR ajustada para tabagismo e diabetes em implantes não houve associação significativa entre PE e PI (OR = 1.73 95% IC; 0.86-3.45). Conclusões: Os resultados sugerem que indivíduos com diagnóstico ou histórico de PE apresentam um risco aumentado para PI. Mais estudos prospectivos são necessários para confirmar esta evidência.

INTRODUÇÃO

Durante as últimas décadas o número de reabilitações orais em indivíduos desdentados utilizando-se implantes se tornou um procedimento de rotina na odontologia. Entretanto, o número de indivíduos afetados pela doença peri-implantar (DPI) tem aumentado consideravelmente¹. A mucosite peri-implantar (MP) e a peri-implantite (PI) são as principais doenças que acometem os tecidos peri-implantares de implantes já osseointegrados^{2, 3}. A ocorrência da PI em períodos de avaliação entre 5-10 anos tem sido relatada em 10% dos implantes e em 20% dos indivíduos³⁻⁵.

Com o intuito de diminuir as complicações biológicas e falhas tardias em implantes, mais atenção tem sido dada ao entendimento da etiologia e fatores de risco que podem levar a estas falhas⁶. Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento da PI descritos na literatura, a presença ou histórico de periodontite (PE) é um dos mais estudados. Entretanto, dados que confirmem esta associação ainda apresentam resultados conflitantes na literatura^{7, 8}. Alguns estudos mostram a associação entre a PI e o histórico de PE⁹⁻¹¹; outros mostram um aumento na incidência de PI¹² e perda de implantes¹³⁻¹⁵ nestes indivíduos. Também tem sido demonstrado que indivíduos com histórico de PE crônica podem apresentar alterações nas profundidades de sondagem peri-implantares (PSi) por períodos prolongados e maior perda óssea (PO) marginal⁷.

Em adição, vários estudos¹⁶⁻²¹ têm demonstrado que, em indivíduos parcialmente desdentados, os patógenos periodontais podem ser transmitidos de dentes para implantes sugerindo que os sulcos, ou bolsas periodontais, podem servir de reservatórios para bactérias que podem colonizar os implantes²². Além disso, as similaridades entre as floras bacterianas de implantes e dentes suportam o conceito que patógenos periodontais podem estar envolvidos em infecções peri-implantares²²⁻²⁴. Estes dados podem reforçar a hipótese do aumento da suscetibilidade à PI em indivíduos com histórico de PE.

Destaca-se que revisões sistemáticas prévias avaliaram estudos onde a presença de PI (desfecho principal “O” – *Outcome*) foi estimada somente através de um dos seguintes parâmetros: PO marginal^{25, 26}, perda de implantes²⁷, taxa de sucesso dos

implantes^{28, 29}, sinais de inflamação²⁹ ou parâmetros clínicos isolados^{7, 27} como alterações na PSi ou sangramento à sondagem peri-implantar (SSi).

Apesar de várias revisões sistemáticas^{7, 25, 27, 29-33} terem sido conduzidas sobre o assunto um consenso ainda não foi estabelecido sobre a potencial associação entre PE e PI. Desta forma, uma questão pertinente em relação à terapia com implantes em indivíduos susceptíveis à PE seria se estes indivíduos poderiam apresentar um risco elevado para desenvolver PI. Assim, a presente revisão sistemática e meta-análise propôs a seguinte questão focal (*PECO question*): “Indivíduos com diagnóstico ou histórico de periodontite (P- *patients*), reabilitados com implantes osseointegrados em função (E - *exposure*), apresentam maior risco de desenvolver peri-implantite (O - *outcome*) quando comparados à indivíduos periodontalmente saudáveis e sem histórico de periodontite (C - *comparison*)?”.

MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão sistemática foi registrada no PROSPERO sob o número CRD42015009518 (anexo suplementar 1). Foi conduzido em conformidade com as Diretrizes de Comunicação Transparente de Revisões Sistemáticas e Meta-análise – PRISMA³⁴.

Estratégia de busca

Esta revisão sistemática buscou artigos relacionados ao assunto publicados até março de 2016 sem restrição de data de publicação. A estratégia de busca com palavras-chaves predefinidas foi realizada nas bases de dados Medline via PubMed e Cochrane Library da seguinte forma: ((*peri-implant disease OR periimplant disease OR peri-implantitis [Mesh] OR periimplantitis [Mesh] OR peri-implant mucositis OR periimplant mucositis*) AND (*periodontal disease [Mesh] OR periodontitis [Mesh] OR chronic periodontitis [Mesh] OR aggressive periodontitis [Mesh] OR risk factors [Mesh]*)). A estratégia de busca para o Web of Science foi conduzida da seguinte forma: ((*peri-implant disease OR periimplant disease OR peri-implantitis OR periimplantitis OR peri-implant mucositis OR periimplant mucositis*) AND (*periodontal disease OR periodontitis OR chronic periodontitis OR aggressive periodontitis OR risk factors*)). Finalmente, realizou-se uma busca manual na literatura relevante para localizar itens não encontrados na busca eletrônica (figura 1). Um software para

organização das referências foi utilizado Reference Manager Software[®] (Reference Manager, Thomson Reuters, versão 12.0.3).

A análise de títulos de artigos e resumos seguiu os critérios de inclusão previamente estabelecidos: a) estudos conduzidos com indivíduos reabilitados com implantes osseointegrados em função b) estudos que relatassem o diagnóstico de PI c) estudos que incluíssem avaliações em implantes com pelo menos 1 ano em função d) estudos que usassem parâmetros diagnósticos clínicos específicos (PSi e SSi) para PI associados ou não a achados radiográficos e) estudos que apresentassem dados sobre indivíduos saudáveis periodontais comparados com histórico ou presença de PE, f) artigos em inglês, g) estudos em seres humanos, g) estudos observacionais transversais, caso-controle e coorte prospectivos ou retrospectivos. Os critérios de exclusão foram: a) relatos de casos, série de casos, revisões de literatura, revisões sistemáticas b) estudos não originais incluindo editoriais, resenhas de livros e cartas ao editor, c) estudos em animais, d) estudos em que não foi possível fazer a extração de dados.

Na tentativa de diminuir o viés de diagnóstico do desfecho principal (peri-implantite), esta revisão sistemática proposta incluiu somente estudos onde o diagnóstico da PI foi reportado através de critérios clínicos específicos associados ou não a achados radiográficos.

Dois revisores (S.A.A., T.R.V.) foram treinados e calibrados para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Como exercício para calibração, os revisores discutiram os critérios, aplicando os mesmos em 20% dos estudos para determinar a concordância inter-examinadores (Teste Kappa de 0.83). Todos os estudos foram lidos de forma independente pelos mesmos 2 revisores. As divergências foram resolvidas através de discussão e consenso com um terceiro revisor (S.D.F.). Se dados relevantes foram perdidos ou não reportados nos artigos, os autores primários foram contatados para informações adicionais.

Dados relevantes foram extraídos e incluídos em uma planilha contendo as seguintes informações: autores e ano de publicação, país, descrição da amostra, tempo de acompanhamento após instalação da prótese, critérios de diagnóstico de PE e PI, ajuste dos fatores de confusão e as principais conclusões (tabela 1). A fim

de proporcionar uma melhor análise, os artigos foram agrupados pelos desenhos de estudos: coorte, caso-controle e transversais.

Análise de qualidade dos artigos selecionados

A análise de qualidade dos artigos foi realizada através da escala de Newcastle Ottawa modificada - para estudos coorte, caso-controle e transversal. Os estudos receberam uma pontuação a partir da avaliação independente de 2 pesquisadores (S.A.A., T.R.V.) e foram ranqueados de acordo com a escala mínima (0) e máxima (Coorte = 9; Caso-controle = 9; Transversal = 6) de pontuação em cada escala avaliada (tabelas 2, 3 e 4). Os estudos que apresentaram escore abaixo da mediana foram considerados de alto risco de viés. Os critérios utilizados foram: definição adequada de casos, representatividade dos casos, seleção de controles, definição de controles, comparabilidade dos casos e controles com base na metodologia do estudo, avaliação da exposição, o mesmo método de avaliação da exposição de casos e controles e taxa de não resposta.

Síntese de métodos estatísticos e dados

O programa *Comprehensive Meta-analysis Program* (Biostat, Englewood, EUA) foi usado para meta-análise. Um teste de sensibilidade foi realizado para testar a consistência dos dados. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste I^2 e determinado um modelo de efeito aleatório para heterogeneidade $\geq 1\%$ e um modelo de efeito fixo quando heterogeneidade foi $< 1\%$ ^{35, 36}. Medidas de efeito sumário, intervalos de confiança de 95% (IC), razão de chances (OR) e p-valores foram descritos nas figuras 2 a 6. As medidas de efeito relatadas pelos autores (OR, 95% IC) foram extraídas. Foram realizadas meta-análises para valores de OR extraídos dos estudos que tivessem sido ajustadas para variáveis de confusão e OR brutas descritas nos estudos. O desfecho (peri-implantite) foi coletado como variável dicotômica em presença ou ausência, conforme descrito pelos autores, e foram considerados no modelo de análise bruta. A meta-análise foi realizada separada por desenho de estudo, por unidade amostral (implante ou indivíduo) e para análise bruta ou ajustada, quando reportada nos artigos, para variáveis de confusão tabagismo e diabetes.

RESULTADOS

A busca eletrônica inicial encontrou 1330 títulos e resumos potenciais. A busca manual não forneceu mais títulos (Figura 1). Após avaliação independente dos títulos e resumos 80 artigos foram para análise de texto completo. As razões para a exclusão estão resumidas na figura 1 (tabela suplementar 1). Dezesete estudos foram incluídos nesta revisão: 05 coortes^{15, 37-40}, 01 caso-controle⁴¹ e 11 transversais⁴²⁻⁵².

Um total de 3696 indivíduos foi incluído nos 17 estudos (coorte: 481, caso-controle: 1350 e transversais: 1865). Os estudos incluídos relataram dados em 8451 implantes (coorte: 1885, caso-controle: 1350 e transversais: 5216). O resumo descritivo dos resultados e principais achados dos estudos são apresentados na tabela 1.

Análise de qualidade dos artigos

Todos os artigos coorte e caso-controle selecionados foram classificados com baixo risco de viés. Na análise dos artigos transversais, apenas 1 foi considerado com alto risco de viés⁴⁶, e 10 com baixo risco^{42-45, 47, 48, 49, 50, 51, 52} (tabelas 2, 3 e 4).

Critérios diagnósticos para periodontite

Foram utilizados vários critérios diferentes para diagnosticar a PE (tabela 1). Dois estudos não relataram quais critérios foram utilizados^{44, 48}. O critério da Academia Americana de Periodontia⁵³ foi utilizado em 3 estudos^{15, 46, 50}. A perda dental devido à PE foi o critério mais utilizado para avaliar o histórico de PE^{37, 40, 49}. A maioria dos estudos (n = 9) utilizou os parâmetros clínicos profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção (NCI), para diagnosticar a presença de PE^{15, 39, 42, 43, 46, 47, 50-52}.

Critérios diagnósticos para peri-implantite

Diferentes critérios diagnósticos para PI foram aplicados nos estudos incluídos (tabela 1). Assim como na PE, a PSi e o SSI foram os parâmetros mais utilizados para diagnosticar a PI. Além destes parâmetros a perda óssea radiográfica (PO) também foi bastante utilizada para avaliar os implantes. A utilização em conjunto da PSi, SSI e PO pode ser considerado o padrão ouro no diagnóstico da PI e foi

utilizado na maioria dos estudos (n = 14). Apenas 01 estudo não utilizou a PO como parte do diagnóstico⁴⁶. Dois estudos utilizaram o SSI associado à PO como critérios diagnósticos^{38, 52}.

Prevalência de peri-implantite

Os dados sobre a ocorrência de PI nos estudos incluídos estão detalhados na tabela 1. Quatorze estudos^{15, 38-49, 52} forneceram dados sobre a prevalência de PI em indivíduos e 7 estudos^{15, 37, 39, 40, 43, 46, 50} mostraram a frequência da PI em implantes. Seis estudos^{15, 39, 40, 43, 46, 51} apresentaram dados em ambos os níveis. A prevalência e a frequência de PI variaram, respectivamente, entre 3,5% a 71,8% e 1,7% a 68% em indivíduos e implantes. Indivíduos comprometidos periodontalmente apresentaram uma variação maior (6,7%-86,8%) quando comparados aos periodontalmente saudáveis (2%-39,8%).

Síntese dos dados

Apenas dois estudos não demonstraram uma associação entre o diagnóstico de PE⁴³ ou histórico da PE⁴⁷ e a ocorrência de PI. O histórico de PE esteve estatisticamente associado a um aumento na ocorrência de PI em 6 estudos^{39, 41, 44, 48, 49, 51}. A presença de PE também esteve estatisticamente associada a um maior risco de desenvolver PI em 9 estudos^{15, 37, 38, 40, 42, 45-47, 50, 52}.

Meta-análise

As figuras 2 e 3 mostram respectivamente as meta-análises realizadas nos estudos coorte nas unidades amostrais indivíduos^{15, 38} (ajustada para tabagismo), e em implantes^{15, 37, 39} (não ajustada - *crude*). Os resultados mostraram uma chance 7.22 vezes maior de desenvolver PI em indivíduos com PE (OR ajustada para tabagismo = 7.22, 95% IC; 2.16-24.12, I²= 0%), e 5.63 em implantes (OR *crude* = 5.63, 95% IC; 2.41-13.15, I²= 0%).

Não foi realizada meta-análise com o estudo caso-controle⁴¹ por não ter outro artigo com o mesmo desenho para realizar a comparação.

Três estudos transversais^{43, 46, 51} foram incluídos na meta-análise avaliando-se a unidade amostral implantes. Os resultados mostraram um aumento do risco de PI

nos implantes instalados em indivíduos com PE (OR cruda = 1.74, 95% IC; 1.11-2.72, $I^2 = 0\%$) (figura 4).

Oito estudos transversais que apresentaram análise univariada (não ajustados) em seus resultados foram incluídos na meta-análise. Entretanto Serino e Strom (2009)⁴³ e Renvert et al. (2012)⁴⁰ se comportaram como *outliers* e foram excluídos da análise após a realização do teste de sensibilidade. Assim os 6 estudos remanescentes^{42, 44-46, 51, 52} estão representados na figura 5 e mostraram uma associação positiva entre presença e histórico de PE e a ocorrência de PI nos indivíduos avaliados (OR cruda = 3.18 95% IC; 1.85-5.47, $I^2 = 32,43\%$). Quando a análise foi realizada utilizando valores de OR ajustados para tabagismo e diabetes 4 estudos^{47-49, 51} foram incluídos na meta-análise e não mostraram aumento estatisticamente significativo (OR ajustado para tabagismo e diabetes = 1.73 95% IC; 0.86-3.45, $I^2 = 84,17\%$) do risco para PI em indivíduos com PE ou histórico da doença (figura 6).

DISCUSSÃO

A osseointegração e a sobrevivência do implante não é mais considerado um desafio. Entretanto a busca pela excelência na implantodontia atual tem gerado novos desafios em relação à manutenção do implante com saúde, estética e função ao longo dos anos. Vários fatores podem influenciar na manutenção destes implantes ao longo dos anos tais como tabagismo^{54, 55}, controle de placa⁵⁴ e histórico de PE^{11, 56}.

A presença ou histórico de PE tem se mostrado um fator de risco para a ocorrência de várias complicações na terapia com implantes tais como: aumento do risco para perdas ósseas marginais, ocorrência de PI e perda dos implantes^{28, 57}. Estas complicações podem comprometer a manutenção dos implantes por longos períodos de tempo. Revisões sistemáticas^{25, 26} recentes encontraram um risco aumentado para perda óssea marginal e perda de implantes em indivíduos periodontalmente comprometidos comparados a saudáveis periodontais. Entretanto diferentemente do nosso objetivo estas revisões avaliaram taxas de falhas de implantes, infecções pós-operatórias e perda óssea marginal.

O presente estudo avaliou, através de uma revisão sistemática da literatura e meta-análise, se a presença ou histórico de PE influencia as taxas de incidência e

prevalência da PI em indivíduos reabilitados com implantes em função há pelo menos um ano. Ressalta-se que diferentemente de revisões sistemáticas prévias, o presente estudo somente incluiu estudos onde o diagnóstico da PI foi reportado através de critérios clínicos específicos associados ou não a achados radiográficos reduzindo o viés relacionado ao diagnóstico do desfecho primário (PI).

Os resultados da meta-análise mostraram que, tanto em estudos coorte (OR = 7.22, 95% IC; 2.16-24.12) como em estudos transversais (OR = 3.18 95% IC; 1.85-5.47), a presença ou histórico de PE estiveram associados à PI. Estes resultados confirmam achados de revisões sistemáticas anteriores^{7, 11, 27, 29, 31, 57}. Ramanauskaite et al. (2014)²⁹ relataram aumento da prevalência de PI em indivíduos com histórico de PE (RR = 2; 95% IC 2.001-3.965). Schou et al. (2006)³¹ encontraram um risco aumentado para PI em indivíduos que perderam os dentes devido à PE (RR = 9, 95% IC 3.94-20.57). Karoussis et al. (2007)⁷ encontraram evidências limitadas de uma maior predisposição para PI em indivíduos com PE crônica. Entretanto, estas duas revisões^{7, 31} incluíram somente 2 estudos, o que poderia limitar as suas conclusões. Sgolastra et al. (2015)¹¹, avaliando somente artigos prospectivos, relataram que indivíduos comprometidos periodontalmente apresentaram maior risco para PI quando comparados a indivíduos periodontalmente saudáveis (RR = 2,21, 95% IC: 1,42-3,43). Tanto Sgolastra et al. (2015)¹¹ quanto Karoussis et al. (2007)⁷ somente incluíram estudos prospectivos em seus estudos. Assim utilizando critérios para seleção de artigos mais rígidos (ex.: somente estudos prospectivos) pode-se aumentar a homogeneidade dos estudos incluídos. Entretanto, estudos transversais e caso-controles, embora tenham um menor nível de evidência, não devem ser desprezados. Por isso a opção, nesta revisão, de incluir tanto estudos transversais, casos-controle quanto os prospectivos. Embora a inclusão de artigos retrospectivos possa levar a uma maior chance de viés, visto que estes desenhos de estudo não são adequados para avaliar causalidade, por outro lado podem trazer inferências de associação. Vale ressaltar que é importante fazer a distinção entre causalidade e associação. Enquanto a causalidade implica em uma relação causa-efeito, a associação apresenta uma provável interferência de um fator sobre o outro. Dois eventos que ocorrem muito próximos um do outro (ex.: periodontite vs. peri-implantite) necessariamente não estão relacionados como causa-efeito. Desta forma, encontrar associações de risco para PI é tão importante quanto determinar

relações de causalidade. Ong et al. (2008)²⁷, avaliaram o aumento do risco para a PI, em indivíduos periodontalmente comprometidos, em uma revisão sistemática de 9 artigos. Seis dos 9 artigos avaliados apresentaram alto risco de viés, além disso, somente 3 artigos avaliaram a PI como desfecho principal. Além disso, incluíram estudos onde o critério diagnóstico da PI não estava claramente reportado no estudo, podendo resultar em superestimação da doença, já que os implantes podem apresentar perda óssea ou falhas por outras causas não relacionadas à PI^{58, 59}. Desta forma a revisão sistemática fornece dados limitados para conclusões sobre o risco da ocorrência da PI em indivíduos com PE. Esta relação entre PE e PI não pode ser medida através destas variáveis já que a falha do implante ou o fato do implante apresentar PO não demonstra uma associação entre os eventos PE e PI. Ao contrário de revisões prévias e dos nossos resultados Atieh et al. (2013)⁵⁷ relataram que indivíduos com histórico de PE não apresentaram aumento significativo na frequência de PI quando comparados aos que não tinham histórico de PE quando estes realizavam terapia de manutenção peri-implantar regularmente.

O critério diagnóstico é um dos fatores mais importantes na avaliação da PI e pode influenciar diretamente nas taxas de prevalência da doença. Assim, com o objetivo de evitar um viés de diagnóstico do desfecho primário (PI), o presente estudo teve o cuidado de somente incluir estudos que apresentaram em sua metodologia critérios diagnósticos clínicos associados ou não a achados radiográficos da PI. Segundo o consenso do VIII *Workshop* Europeu de Periodontia⁶⁰ ainda existem diferentes critérios na definição de “caso” quando se investiga a PI o que torna difícil a comparação entre os estudos. Segundo Lindhe e Meyle (2008)⁵⁴ e Lang e Berglundh (2011)² a PI pode ser definida como uma alteração inflamatória na mucosa peri-implantar acompanhada de SS e aumento na PS sempre associada à perda óssea ao redor dos implantes. Desta forma os parâmetros SSi, PSi e PO são imprescindíveis para o diagnóstico correto da doença. Nesta revisão apenas 3 estudos^{5, 38, 46} não utilizaram todos estes parâmetros para diagnosticar a PI podendo assim interferir nos resultados por erro de diagnóstico, normalmente promovendo superestimação da doença.

Os diferentes critérios diagnósticos para a PE também podem influenciar na correta avaliação da associação entre a presença ou histórico de PE e a ocorrência de PI. A ausência de homogeneidade em relação ao tipo de PE avaliada, a gravidade e a

extensão e o ponto de corte usado para definir a PE são fatores que dificultam a comparação entre os estudos. O histórico de PE foi medido de diversas formas diferentes como: perda dental^{37, 40, 49}, tratamento de PE prévio (raspagem ou cirúrgico)^{40, 45} e análise de prontuários de indivíduos⁴¹. Assim, deve ser também ressaltado que o histórico de PE pode conter fortes vieses de informação. A presença ou histórico de PE podem influenciar de formas diferentes a ocorrência de PI. Já que indivíduos que apresentam doença “ativa” poderiam apresentar uma chance aumentada de desenvolver PI quando comparados a indivíduos que tiveram PE mas realizam terapia de suporte regularmente e conseguem se manter livres da doença. A implicação destas falhas na avaliação da PE pode atuar como fatores de confusão para o desfecho de interesse (PI). Estudos que comparam indivíduos com histórico de PE aos indivíduos com doença presente deveriam ser conduzidos no intuito de verificar se há diferença entre a ocorrência de PI nestas situações.

De acordo com Sanz e Chapple (2012)⁶⁰, a pesquisa sobre fatores de risco para a DPi ainda está em fase inicial, e um processo de investigação escalonado de diferentes desenhos de estudo se faz necessário. A utilização de estudos transversais e casos-controle com análises uni e multivariadas com consequente identificação dos fatores de confusão seria o primeiro nível, seguido da condução de estudos coortes idealmente conduzidos em diferentes populações. A identificação de 12 estudos transversais⁴²⁻⁵² e caso-controle⁴¹ frente a 5 coortes^{15, 37-40} mostra que ainda é necessária a condução de mais estudos coortes com metodologias apropriadas para que conclusões mais consistentes possam ser definidas.

Os estudos transversais mostraram, em modelos não ajustados, OR estatisticamente significativas para implantes (1.74, Figura 4) e para indivíduos (3.18, Figura 5). Entretanto, houve perda de significância quando estes estudos foram ajustados para tabagismo e diabetes, considerando indivíduos (OR ajustado = 1,73, Figura 6). Os estudos coorte que representam hierarquicamente maior força de evidência, mostraram uma chance 7.22 vezes maior de desenvolver PI em indivíduos com PE (ajustada para tabagismo) e 5.63 em implantes (não-ajustado). Os estudos coortes incluídos na meta-análise apresentaram baixo risco de viés. Mesmo que a meta-análise para estudos transversais ajustada para tabagismo e diabetes (Figura 6) não tenha apresentado valor significativo, a heterogeneidade estatística dela foi consideravelmente alta ($I^2 = 84,17\%$), ao contrário dos outros

resultados que apresentaram valores do I^2 variando de 0 to 40% o que pode ser considerado como baixa heterogeneidade⁶¹. Segundo Deeks et al. (2015)⁶¹ resultados com heterogeneidade alta (75 a 100%) devem ser interpretados com cautela e não deveriam ser listados nas conclusões da meta-análise. Sendo assim, mesmo que as outras meta-análises tenham heterogeneidade clínica, como demonstrada pela variabilidade de critérios diagnósticos para PI e PE, os resultados apontam na direção de que indivíduos com histórico ou presença de PE apresentaram uma maior chance de desenvolver PI. Isso é corroborado pelos resultados individuais dos 15 estudos^{15, 37-42, 44-46, 48-52} incluídos que encontraram associação entre PI e PE.

A maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés. Dentre todos os desenhos de estudo, os estudos de coorte apresentaram a melhor qualidade metodológica. Apenas um não reportou que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo³⁷, e 3 estudos apresentaram perda superior a 20% ou não relataram perdas^{15, 38, 40}. O estudo caso-controle⁴¹ tinha boa qualidade, suas limitações foram: amostra sujeita a viés, viés para diagnóstico de PE, e autores não relatavam se o método de diagnóstico era o mesmo para casos e controles. As limitações dos estudos transversais foram: viés na seleção da amostra⁴⁶, diagnóstico de PE sujeito a viés pois era obtido por prontuários clínicos ou não utilizaram os parâmetros clínicos PS, NCI e PO^{43, 45-47, 49, 50} ou não relatado no estudo^{44, 48}, perda amostral não relatada^{46, 49-51}.

A presente revisão apresenta a limitação de ter incluído somente artigos publicados na língua inglesa, desta forma pode ter ocorrido viés de publicação relacionado a língua escrita na amostra selecionada. Não foi possível fazer análise de subgrupos distinguindo-se entre os estudos que apresentaram dados de histórico de PE e dados da presença de PE no momento do exame dos indivíduos. Isso pode limitar os resultados da meta-análise visto que indivíduos que tem histórico de PE podem tanto fazer parte do grupo com PE no momento do exame quanto do grupo sem PE dependendo da frequência das consultas para manutenção preventiva e do diagnóstico no momento do exame clínico.

Com a finalidade de fornecer informações mais consistentes sobre o papel da PE como fator de risco para PI estudos prospectivos futuros, com critérios diagnósticos

bem definidos para a PI, com controle de fatores de confusão e que utilizem os parâmetros SSi, PSi e PO, para a correta definição do “caso” (PI) deveriam ser conduzidos. Ressalta-se que a utilização de somente PSi ou SSi sem a associação com os achados radiográficos poderia gerar erro diagnóstico visto que implantes podem ter diferentes posições de instalação em relação à crista óssea (infra-, supra- ou ao nível da crista), dificultando assim a identificação de reais perdas óssea em decorrência da PI. Além disso, alguns tipos de conexão protética (ex.: cone morse ou plataforma *switch*) podem subestimar os valores da PSi, pela impossibilidade da correta sondagem. Sendo assim, nestes casos seria necessário o exame radiográfico para a identificação da PO peri-implantar.

Também recomendamos a utilização de definições claras e uniformes para os critérios diagnósticos para PE nos estudos futuros. Os autores sugerem a necessidade de uma definição clara do histórico de PE no início dos estudos prospectivos com uma correta avaliação do motivo da perda dental e de eventuais tratamentos periodontais prévios. Além disso salientamos a importância da definição do grupo sem PE que deveria conter indivíduos que não apresentam histórico de PE, perdas dentais por motivo periodontal e que também não tivessem sido submetidos à tratamentos periodontais prévios.

CONCLUSÕES

Os resultados sugerem que indivíduos com diagnóstico ou histórico de PE apresentam um risco aumentado para PI. Mais estudos prospectivos são necessários para confirmar a evidencia científica.

São coautores desta revisão sistemática:

Sergio Antonucci Amaral, Thais Ribeiral Vieira, Barbara Nascimento de Albuquerque, Carolina Castro Martins, Luís Otávio Miranda Cota, Fernando Oliveira Costa. **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, et al. Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis. *Journal of clinical periodontology* 2015;42 Suppl 16:S152-157.

2. Lang NP, Berglundh T, Working Group 4 of Seventh European Workshop on P. Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology* 2011;38 Suppl 11:178-181.
3. Mombelli A, Muller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clinical oral implants research* 2012;23 Suppl 6:67-76.
4. Klinge B, Meyle J, Working G. Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clinical oral implants research* 2012;23 Suppl 6:108-110.
5. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *Journal of clinical periodontology* 2015;42 Suppl 16:S158-171.
6. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Reasons for failures of oral implants. *Journal of oral rehabilitation* 2014;41:443-476.
7. Karoussis IK, Kotsovilis S, Fourmoussis I. A comprehensive and critical review of dental implant prognosis in periodontally compromised partially edentulous patients. *Clinical oral implants research* 2007;18:669-679.
8. Monje A, Aranda L, Diaz KT, et al. Impact of Maintenance Therapy for the Prevention of Peri-implant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of dental research* 2016;95:372-379.
9. Hultin M, Gustafsson A, Klinge B. Long-term evaluation of osseointegrated dental implants in the treatment of partly edentulous patients. *Journal of clinical periodontology* 2000;27:128-133.
10. Quirynen M, Abarca M, Van Assche N, Nevins M, van Steenberghe D. Impact of supportive periodontal therapy and implant surface roughness on implant outcome in patients with a history of periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 2007;34:805-815.
11. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Periodontitis, implant loss and peri-implantitis. A meta-analysis. *Clinical oral implants research* 2015;26:e8-16.

12. Ellegaard B, Baelum V, Karring T. Implant therapy in periodontally compromised patients. *Clinical oral implants research* 1997;8:180-188.
13. Hardt CR, Grondahl K, Lekholm U, Wennstrom JL. Outcome of implant therapy in relation to experienced loss of periodontal bone support: a retrospective 5-year study. *Clinical oral implants research* 2002;13:488-494.
14. Roos-Jansaker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part I: implant loss and associations to various factors. *Journal of clinical periodontology* 2006;33:283-289.
15. Swierkot K, Lottholz P, Flores-de-Jacoby L, Mengel R. Mucositis, peri-implantitis, implant success, and survival of implants in patients with treated generalized aggressive periodontitis: 3- to 16-year results of a prospective long-term cohort study. *Journal of periodontology* 2012;83:1213-1225.
16. Apse P, Zarb GA, Schmitt A, Lewis DW. The longitudinal effectiveness of osseointegrated dental implants. The Toronto Study: peri-implant mucosal response. *The International journal of periodontics & restorative dentistry* 1991;11:94-111.
17. Mombelli A, Marxer M, Gaberthuel T, Grunder U, Lang NP. The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *Journal of clinical periodontology* 1995;22:124-130.
18. De Boever AL, De Boever JA. Early colonization of non-submerged dental implants in patients with a history of advanced aggressive periodontitis. *Clinical oral implants research* 2006;17:8-17.
19. Leonhardt A, Adolfsson B, Lekholm U, Wikstrom M, Dahlen G. A longitudinal microbiological study on osseointegrated titanium implants in partially edentulous patients. *Clinical oral implants research* 1993;4:113-120.
20. Quirynen M, Vogels R, Peeters W, van Steenberghe D, Naert I, Haffajee A. Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets. *Clinical oral implants research* 2006;17:25-37.

21. Sumida S, Ishihara K, Kishi M, Okuda K. Transmission of periodontal disease-associated bacteria from teeth to osseointegrated implant regions. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 2002;17:696-702.
22. Mombelli A, van Oosten MA, Schurch E, Jr., Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral microbiology and immunology* 1987;2:145-151.
23. Mombelli A, Lang NP. Antimicrobial treatment of peri-implant infections. *Clinical oral implants research* 1992;3:162-168.
24. Mombelli A. Aging and the periodontal and peri-implant microbiota. *Periodontology 2000* 1998;16:44-52.
25. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Periodontally compromised vs. periodontally healthy patients and dental implants: a systematic review and meta-analysis. *Journal of dentistry* 2014;42:1509-1527.
26. Safii SH, Palmer RM, Wilson RF. Risk of implant failure and marginal bone loss in subjects with a history of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical implant dentistry and related research* 2010;12:165-174.
27. Ong CT, Ivanovski S, Needleman IG, et al. Systematic review of implant outcomes in treated periodontitis subjects. *Journal of clinical periodontology* 2008;35:438-462.
28. Monje A, Alcoforado G, Padial-Molina M, Suarez F, Lin GH, Wang HL. Generalized aggressive periodontitis as a risk factor for dental implant failure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology* 2014;85:1398-1407.
29. Ramanauskaite A, Baseviciene N, Wang HL, Tozum TF. Effect of history of periodontitis on implant success: meta-analysis and systematic review. *Implant dentistry* 2014;23:687-696.
30. Van der Weijden GA, van Bommel KM, Renvert S. Implant therapy in partially edentulous, periodontally compromised patients: a review. *Journal of clinical periodontology* 2005;32:506-511.

31. Schou S, Holmstrup P, Worthington HV, Esposito M. Outcome of implant therapy in patients with previous tooth loss due to periodontitis. *Clinical oral implants research* 2006;17 Suppl 2:104-123.
32. Klokkevold PR, Han TJ. How do smoking, diabetes, and periodontitis affect outcomes of implant treatment? *The International journal of oral & maxillofacial implants* 2007;22 Suppl:173-202.
33. Renvert S, Persson GR. Periodontitis as a potential risk factor for peri-implantitis. *Journal of clinical periodontology* 2009;36 Suppl 10:9-14.
34. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of clinical epidemiology* 2009;62:1006-1012.
35. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine* 2002;21:1539-1558.
36. Borenstein M HL, Higgs JPT, Rothstein HR. . Introduction to meta-analysis. In: Sons JW, ed. *Chichester:* , 2009:107-125.
37. Karoussis IK, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Bragger U, Hammerle CH, Lang NP. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clinical oral implants research* 2003;14:329-339.
38. Roos-Jansaker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions. *Journal of clinical periodontology* 2006;33:296-301.
39. Gatti C, Gatti F, Chiapasco M, Esposito M. Outcome of dental implants in partially edentulous patients with and without a history of periodontitis: a 5-year interim analysis of a cohort study. *European journal of oral implantology* 2008;1:45-51.
40. Renvert S, Lindahl C, Rutger Persson G. The incidence of peri-implantitis for two different implant systems over a period of thirteen years. *Journal of clinical periodontology* 2012;39:1191-1197.

41. de Araujo Nobre M, Malo P, Antune E. Influence of systemic conditions on the incidence of periimplant pathology: a case-control study. *Implant dentistry* 2014;23:305-310.
42. Ferreira SD, Silva GL, Cortelli JR, Costa JE, Costa FO. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *Journal of clinical periodontology* 2006;33:929-935.
43. Serino G, Strom C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clinical oral implants research* 2009;20:169-174.
44. Simonis P, Dufour T, Tenenbaum H. Long-term implant survival and success: a 10-16-year follow-up of non-submerged dental implants. *Clinical oral implants research* 2010;21:772-777.
45. Rinke S, Ohl S, Ziebolz D, Lange K, Eickholz P. Prevalence of periimplant disease in partially edentulous patients: a practice-based cross-sectional study. *Clinical oral implants research* 2011;22:826-833.
46. Cho-Yan Lee J, Mattheos N, Nixon KC, Ivanovski S. Residual periodontal pockets are a risk indicator for peri-implantitis in patients treated for periodontitis. *Clinical oral implants research* 2012;23:325-333.
47. Marrone A, Lasserre J, Bercy P, Brecx MC. Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clinical oral implants research* 2013;24:934-940.
48. Renvert S, Aghazadeh A, Hallstrom H, Persson GR. Factors related to peri-implantitis - a retrospective study. *Clinical oral implants research* 2014;25:522-529.
49. Konstantinidis IK, Kotsakis GA, Gerdes S, Walter MH. Cross-sectional study on the prevalence and risk indicators of peri-implant diseases. *European journal of oral implantology* 2015;8:75-88.
50. Daubert DM, Weinstein BF, Bordin S, Leroux BG, Flemming TF. Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis. *Journal of periodontology* 2015;86:337-347.

51. Dalago HR, Schuldt Filho G, Rodrigues MA, Renvert S, Bianchini MA. Risk indicators for Peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants. *Clinical oral implants research* 2016.
52. Derks J, Schaller D, Hakansson J, Wennstrom JL, Tomasi C, Berglundh T. Effectiveness of Implant Therapy Analyzed in a Swedish Population: Prevalence of Peri-implantitis. *Journal of dental research* 2016;95:43-49.
53. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 1999;4:1-6.
54. Lindhe J, Meyle J, Group DoEWoP. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology* 2008;35:282-285.
55. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Smoking and the risk of peri-implantitis. A systematic review and meta-analysis. *Clinical oral implants research* 2015;26:e62-67.
56. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *Journal of clinical periodontology* 2008;35:292-304.
57. Atieh MA, Alsabeeha NH, Faggion CM, Jr., Duncan WJ. The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology* 2013;84:1586-1598.
58. Qian J, Wennerberg A, Albrektsson T. Reasons for marginal bone loss around oral implants. *Clinical implant dentistry and related research* 2012;14:792-807.
59. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 2005;20:569-577.
60. Sanz M, Chapple IL, Working Group 4 of the VEWoP. Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *Journal of clinical periodontology* 2012;39 Suppl 12:202-206.

61. Deeks HHMH, J.P.T.; Altman, D.G. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Wiley-Blackwell, ed. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chinchester: Higgins, J.P.T. Green, S., 2015:243-296.
62. de Araujo Nobre M, Mano Azul A, Rocha E, Malo P. Risk factors of peri-implant pathology. *European journal of oral sciences* 2015;123:131-139.
63. Rocuzzo M, De Angelis N, Bonino L, Aglietta M. Ten-year results of a three-arm prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 1: implant loss and radiographic bone loss. *Clinical oral implants research* 2010;21:490-496.

Lista de figuras e tabelas

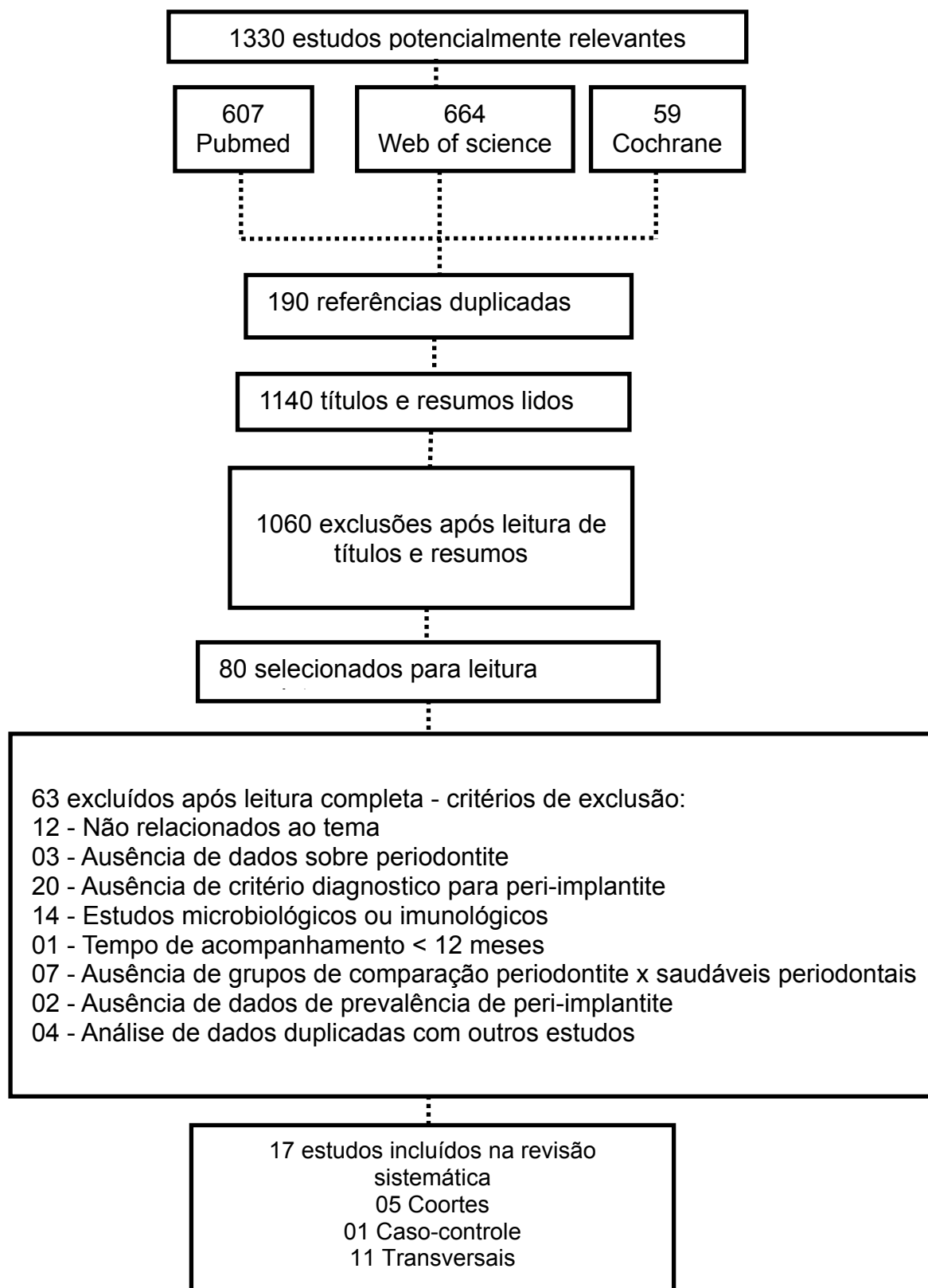


Figura 01: Fluxograma PRISMA identificando fases da seleção dos artigos

Tabela 1: Características dos estudos incluídos

Autor, ano, país	Amostra indivíduos (implantes) Sistema de implante	Idade em anos mín-máx (média)	Tempo de avaliação em anos* (média ± DP)	Diagnostico de periodontite	Diagnostico de peri-implantite	Incidência - prevalência de peri-implantite (frequência em implantes)	Fatores de confusão	Principais resultados
Coortes								
Karoussis et al. (2003) ³⁸ Suíça	53 (112) ITI [®] Dental Implant System	NR	1-10 (NR)	Perda dental devido à PE	PSi ≥ 5 mm + SSI + PO	NR (11,60%) (PCP: 28.6% PSP: 5.8%)	Tabagismo	PCP tiveram significativamente maior incidência de PI (28,6% vs. 5,8%) quando comparados com indivíduos sem HP ($p = 0.0001$)
Roos-Jansaker, (2006) ³⁹ Suécia	218 (999) Branemark System [®] , Nobelpharma	NR	9-14 (NR)	PO em dentes 0-30% 31-100%	PO ≥ 3 espiras comparando -se exame final e 1 ano após instalação da prótese + SS e/ou S.	7.15% PCP:9.17% PSP:2.16% (NR)	Tabagismo, idade, mucosa ceratinizada, gênero, doenças sistêmicas, visitas ao THD, visitas ao dentista.	PCP tiveram mais PI comparado à PSP. Análise univariada OR = 7.0 (5% CI: 1.5-39) Análise Multivariada OR = 4.7 (95% CI: 1.0-22).

Autor, ano, país	Amostra indivíduos (implantes) Sistema de implante	Idade em anos min-máx (média)	Tempo de avaliação em anos* (média ± DP)	Diagnostico de periodontite	Diagnostico de peri-implantite	Incidência - prevalência de peri-implantite (frequência em implantes)	Fatores de confusão	Principais resultados
Gatti et al. (2008) ⁴⁰ Suécia	62 (227) Nobel Biocare®, Zimmer Dental, Straumann®, Dentsply Friadent	18-85 (Sem PE = 40; PE grave e moderada = 56)	NR (5)	<i>Periodontal screening and recording index (PSR)</i> PS entre 3.5 a 5.5 mm e/ou envolvimento de furca grau 1. PS > 5 mm e ou envolvimento de furca grau 2 ou mais	PO > 2 mm, no ultimo exame radiográfico, Si ou outro sinal de inflamação + PSi > 5 mm	3.57% (1.76%) Apenas no grupo PCP	NR	Indivíduos com HP moderada e grave apresentaram duas vezes mais PO comparados aos indivíduos sem HP (2,6 mm vs. 1,2 mm) (p < 0.001)
Renvert et al. (2012) ⁴² Suécia	54 (234) [§] 41 (164) ^{§§} Tioblast Astra Tech™, Branemark Nobel Biocare®	33-80 (NR)	2 exames (7 e 13)	Tratamento de PE e perda dental devido à PE	PO > 2 mm, SSi + PSi ≥ 4 mm e Si	Anos 1-7 = 56.6% Anos 7-13 = 18.6% Anos 1-13 = 71.8% (68%)	Tabagismo, idade, gênero, condição sistêmica e índice de placa.	RR = 6.4 (95% CI: 2.5-16.3, p < 0.001). RR = 4.1 (95% CI: 2.0-8.4, p < 0.001) de ter PI em PCP no exame 1-7 e 1-13 respectivamente.

Autor, ano, país	Amostra indivíduos (implantes) Sistema de implante	Idade em anos min-máx (média)	Tempo de avaliação em anos* (média ± DP)	Diagnostico de periodontite	Diagnostico de peri-implantite	Incidência - prevalência de peri-implantite (frequência em implantes)	Fatores de confusão	Principais resultados
Swierkot et al. (2012) ¹⁵ Alemanha	53 (149) Branemark System, Nobel Biocare [®] ; Osseotite, Biomet 3i [®]	5-16 (8.25)	5-16 (8.25)	NCI: PE inicial (1-2 mm), moderada (3-4 mm) e grave (≥ 5 mm) ⁵⁶	PSi > 5 mm com ou sem SSi e PO anual > 0.2 mm.	17% (23%) 15% (PCP = 26%) 2% (PSP = 10%;	Gênero, idade tabagismo, topografia e comprimento do implante, tipo de prótese, qualidade óssea procedimentos regenerativos prevalência de bactérias patogênicas.	Risco aumentado para PI em indivíduos PAg comparados à PSP. Análise univariada OR = 6 (95% CI: 1.193-30.174) Análise Multivariada OR = 14.09 (95% CI: 2.051-96.772)
Caso- controle								
de Araujo Nobre et al.(2014) ⁴³ Portugal	1350 (1350) 270 casos; 1080 controles Nobel Biocare [®]	28-88 (55.8 ±10,2)	NR (NR)	HP verificado em prontuários e radiografias dos indivíduos. Anotado como presente e ausente.	PSi ≥ 5 mm, SSi, PO vertical e NCI ≥ 2mm	PCP 39.9% PSP 6.97% (NR)	Tabagismo, condições sistêmicas.	HP OR = 25 (95% CI: 17.82-35.32) esteve associada à maior probabilidade de desenvolver PI.

Autor, ano, país	Amostra indivíduos (implantes) Sistema de implante	Idade em anos min-máx (média)	Tempo de avaliação em anos* (média ± DP)	Diagnostico de periodontite	Diagnostico de peri-implantite	Incidência - prevalência de peri-implantite (frequência em implantes)	Fatores de confusão	Principais resultados
Transversais								
Ferreira et al. (2006) ⁴⁵ Brasil	212 (578) Nobel Biocare® Biomet 3i®, Intralok®	NR (NR)	1-5 (NR)	Presença de 4 ou mais dentes com um ou mais sítios com PS ≥ 4mm e PIC ≥ 3mm no mesmo sítio	PSi ≥ 5 mm SSi e/ou Si + PO	8.9% (7,44%)	Diabetes, higiene oral. Não-fumantes.	PCP apresentaram uma tendência aumentada de apresentar mais implantes com PI OR ajustada = 3.1 (95% CI: 1.1-3.5)
Serino & Ström (2009) ⁴⁶ Suécia	23 (109) ITI®, Branemark®	39-79 (63,1)	< 5; 5-10; > 10 (NR)	Presença de ≥ 1 sítio com PS ≥ 6 mm	PSi ≥ 6 mm, SSi e/ou Si. PO ≥ 3 espiras do implante	21.7% (53.2%)	Tabagismo, higiene oral.	PI foi um achado raro. Condição periodontal não influenciou na ocorrência de PI (p = 0.17).
Simonis et al. (2010) ⁴⁷ França	55 (131) Straumann®	29-88 (68,7 ± 12)	10-16 (NR)	NR	PSi ≥ 5 mm SSi/Si + PO ≥ 2.5 mm ou PO ≥ 3 espiras	PCP 37.93% PSP 10.53% (16,94%)	Tabagismo	Indivíduos com HP apresentaram maior risco para PI OR = 5.1 (95% CI: 1.92-14,06)

Autor, ano, país	Amostra indivíduos (implantes) Sistema de implante	Idade em anos mín-máx (média)	Tempo de avaliação em anos* (média ± DP)	Diagnostico de periodontite	Diagnostico de peri-implantite	Incidência - prevalência de peri-implantite (frequência em implantes)	Fatores de confusão	Principais resultados
Rinke et al. (2011) ⁴⁸ Alemanha	89 (NR) Ankylos [®] Dentsply Friident	NR (51,8 ± 10,3)	2-11.3 (5.6 ± 2.0)	HP se realizaram tratamento periodontal (RAR ou terapia cirúrgica) até 5 anos antes da realização do implante.	PSi ≥ 5 mm, SSi/Si + PO	11.2% PCP fumantes 53.3% PCP não fumantes 2.8% PSP 0% (NR)	Tabagismo, regularidade na TMPP, gênero, <i>follow up</i> .	PCP fumantes tiveram mais chance de desenvolver PI OR = 31.58 (95% CI: 5.13-194.25).
Cho-Yan Lee et al. (2012) ⁴⁹ Australia	60 (117) Straumann [®]	PCP (65.35) PSP (66.48)	Grupo PCP 5.04-14.40 (7,99); grupo PSP 5.00-13.46 (8.20)	NCI, PE leve (1-2 mm), moderada (3-4 mm) e grave (≥ 5 mm) ⁵⁶	PSi > 5 mm, SSi	PCP 6.7% (26.7%) PSP 16.7% (13.1%)	NR	Risco aumentado de desenvolver PI no grupo PCP. OR = 2.89 (95%CI: 0.86-9.74)
Marrone et al. (2013) ⁵⁰ Belgica	103 (266) SteriOss [™] Nobel Biocare [®] , Straumann [®] , Nobel Replace [®] , Branemark System [®] , Frialit 2 [®] , Ankylos [®] , IMZ [®] , Screw Vent [®]	26-86 (62± 13,4)	NR (8.5 ± 3.2)	Histórico de PE SS < 25%, PS < 5 mm. "PE ativa" SS > 25% e PS ≥ 5 mm	PO > 2 mm, SSi + PSi > 5 mm.	Amostra total 37% (23%). HP 9.3%. PE ativa 57.1%. PSP 33.3%.	Tabagismo, adesão à TMPP e diabetes.	Correlação positiva entre PI e indivíduos com "PE ativa" OR = 1.98 (95% CI: 0.525-7.531). Sem associação entre HP e PI OR = 0.98 (95% CI: 0.338-2.388)

Autor, ano, país	Amostra indivíduos (implantes) Sistema de implante	Idade em anos mín-máx (média)	Tempo de avaliação em anos* (média ± DP)	Diagnostico de periodontite	Diagnostico de peri-implantite	Incidência - prevalência de peri-implantite (frequência em implantes)	Fatores de confusão	Principais resultados
Renvert <i>et al.</i> , (2014) ⁵¹ Suécia	270 172 casos; 98 controles (NR) Branemark® Nobel Biocare, Astra Tech®, Straumann®, ImplaMed®, others	Indivíduos com PI (68.2) Indivíduos com implantes saudáveis/MP (44.7)	5 (NR)	NR	PO ≥ 2 mm, aumento PSi ≥ 4mm e SSi	PCP 86.8% PSP 39.8% (NR)	Tabagismo, histórico de doenças sistêmicas.	HP esteve associada ao maior risco de PI OR = 10.8 (95% CI: 5.8-20.0). OR ajustada = 4.5 (95% CI: 2.1-9.7).
Kostantinidis <i>et al.</i> (2015) ⁵² Alemanha	186 (597) Dentsply Friadent®, Straumann®, Nobel Biocare®, Wi.Tal®, IMZ®	21-9 (63)	1-16.5 (5.5 ± 3.8)	Histórico de DP e perda dental devido à PE	SSi, PSi > 5 mm, PO > 2mm	12.9% (6.2%) e 13.3% ≥ 5 anos de função.	Tabagismo e diabetes	Associação entre perda dental devido à PE e PI OR = 1.063 (95% CI 1.006-1.123).

Autor, ano, país	Amostra indivíduos (implantes) Sistema de implante	Idade em anos min-máx (média)	Tempo de avaliação em anos* (média ± DP)	Diagnostico de periodontite	Diagnostico de peri-implantite	Incidência - prevalência de peri-implantite (frequência em implantes)	Fatores de confusão	Principais resultados
Daubert et al. (2015) ⁵³ Estados Unidos	96 (225) Biomet 3i [®] , Straumann [®] , Nobel Biocare [®] , Branemark System [®] , Centerpulse [®] , Astra Tech [®] , Sulzer Dental [®] , Steri-Oss [®] .	31-86 (67.6±10.6)	8.9-14.8 (10.9±1.5)	NCI, PE leve (1-2 mm), moderada (3-4 mm) e grave (≥ 5 mm) ⁵⁶	SSi, Si, PO ≥ 2mm + PSi ≥ 4mm	26% (16%)	Tabagismo, TMPP e diabetes	A frequência de PI em implantes foi maior em PE inicial RR = 3 ($p = 0.05$), moderada RR = 2.2 ($p > 0.05$) e grave RR = 2.1 ($p > 0.05$). Prevalência de PI foi associada com PE grave RR = 7.3 (95% CI: 3.0-17.3)
Dalago et al. (2016) ⁵⁴ Brasil	183 (916) Implacil De Bortoli	27-89 (59.30)	1-14 (5.64)	PS>4mm PIC≥2mm, PO	PSi > 5mm, SSi/Si e PO > 2mm	16.4% (7.3%)	Fatores protéticos, frequência de TMPP, doenças cardíacas, hipertensão, tabagismo, alcoolismo doenças sistêmicas, diabetes melitus I e II, radio ou quimioterapia, menopausa, osteoporose, histórico de PE ou PE ativa e bruxismo	Associação positiva entre PI e HP (OR: 2.2,95% CI 1.2-4.1).

Autor, ano, país	Amostra indivíduos (implantes) Sistema de implante	Idade em anos min-máx (média)	Tempo de avaliação em anos* (média ± DP)	Diagnostico de periodontite	Diagnostico de peri-implantite	Incidência - prevalência de peri-implantite (frequência em implantes)	Fatores de confusão	Principais resultados
Derks et al. (2016) ⁵² Suécia	588 (2277) Straumann [®] , Nobel Biocare, Astra Tech [®] , Biomet 3i [®] , LifeCore, Cresco Ti, XiVE.	62.3 ± 9.3	9 (8,9± 0.8)	≥2 dentes SS/S e PIC ≥2 mm PS ≥6 mm.	SSi/Si e PO >0,5mm (inicial) >2 mm (moderada /grave)	45% (NR)	Tabagismo, diabetes, posição da instalação, enxerto ósseo, Tipo de conexão, comprimento, diâmetro e marca do implante.	OR significativamente maior para PI moderada/severa em indivíduos com PE (OR, 4.1 95% IC 1.88- 8.86).

PE, periodontite; PI, peri-implantite; PO, perda óssea; PS, profundidade de sondagem periodontal; PSi, profundidade de sondagem peri-implantar; SS, sangramento à sondagem periodontal; SSi, sangramento à sondagem peri-implantar; Si, supuração peri-implantar; MC, mucosa ceratinizada; NCI, nível clínico de inserção; PIC, perda de inserção clínica; RAR, raspagem e alisamento radicular; NR, não relatado; NS, estatisticamente não significativo; PCP, paciente comprometido periodontal; PSP, paciente saudável periodontal; HP histórico de periodontite; HF, habito de fumar; TMPP, terapia de manutenção periodontal/peri-implantar; PAg, periodontite agressiva generalizada.

* Após a instalação da prótese; § 1-7 anos / §§ 1-13 anos.

Tabela 2. Avaliação dos critérios de qualidade utilizados nos estudos coorte através da escala de Newcastle-Ottawa modificada

	Karoussis et al., (2003) ³⁸	Roos-Jansaker et al., (2006) ³⁹	Gatti et al., (2008) ⁴⁰	Renvert et al., (2012) ⁴²	Swierkot et al., (2012) ⁴⁵
CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DA AMOSTRA					
1) Representatividade da coorte exposta (indivíduos periodontalmente comprometidos)					
a) Verdadeira representatividade da média de periodontite (20%) na comunidade★					
b) Parcialmente representativo da média de periodontite na comunidade ★	★	★	★	★	★
c) Grupo selecionado de indivíduos afetados					
d) Sem descrição da origem da coorte					
2) Seleção da coorte não exposta (indivíduos periodontalmente saudáveis)					
a) Selecionados da mesma comunidade da coorte exposta★	★	★	★	★	★
b) Selecionados de uma fonte diferente					
c) Sem descrição da fonte da coorte não exposta.					
3) Avaliação da exposição (periodontite)					
a) Avaliação segura utilizando parâmetros clínicos (PS+ NCI) ou radiográfico (PO)★					
b) Avaliação clínica e radiográfica ★	★	★	★	★	★
c) Auto-relato ou avaliação de fichas ou relato de tratamento de periodontite					
d) Sem descrição					
4) Demonstração que o desfecho primário (peri-implantite) não estava presente no início do estudo					
a) Sim ★	b	★	★	★	★
b) Não					
COMPARABILIDADE DAS COORTES					
1) Controle dos fatores de confusão					
a) A exposição de interesse (periodontite) é ajustada para um fator (tabagismo) ★	★	★★	★★	★	★★
b) A exposição de interesse (periodontite) é ajustada para dois ou mais fatores (tabagismo, IP, TPS e diabetes) ★★					
AVALIAÇÃO DO DESFECHO PRIMÁRIO (PERI-IMPLANTITE)					
1) Diagnóstico da peri-implantite					
a) Avaliação segura utilizando parâmetros clínicos (PS+SS) e radiográfico (PO) ★					
b) Avaliação dos parâmetros em "a" e o examinador era cego para a amostra da coorte ★★	★	c	★	★	★
c) Exame clínico sem avaliação radiográfica ou não satisfaz os critérios em parte (a/b)					
d) Baseado em auto-relato ou avaliação de prontuário					
2) O tempo de acompanhamento foi suficiente para o desfecho acontecer (peri-implantite)					
a) Sim (mais de 1 ano) ★	★	★	★	★	★
b) Não					
3) Taxa de recuperação da amostra do coorte					
a) Acompanhamento da amostra – todos os indivíduos★					
b) Taxa de perdas ≤ 20%, mesma para ambos os grupos★	★	c	★	c	c
c) Taxa de perdas > 20%, não respondentes descritos					
d) Não especificado					
SOMA DOS ESCORES (Estrelas) ***	7/10 (baixo)	7/10 (baixo)	9/10 (baixo)	8/10 (baixo)	8/10 (baixo)

* Máximo de 1 ponto para cada item; ** máximo de 2 pontos para cada item; *** máximo de 10 pontos; ★ 1 ponto

Tabela 3. Avaliação dos critérios de qualidade utilizados no estudo caso-controle através da escala de Newcastle-Ottawa modificada

	de Araújo Nobre et al., (2014) ⁴³
CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DA AMOSTRA[*]	
1) O diagnóstico de peri-implantite (casos) foi adequado?	
a) Clínico (PS + SS) e exame radiográfico (PO) ★	★
b) Exame clínico sem exame radiográfico	
c) Baseado em auto-relato ou fichas de indivíduos	
2) Representatividade e seleção dos indivíduos diagnosticados com peri-implantite (casos)	
a) Casos selecionados de clínica privada ou escola, amostra randomizada, cálculo amostral ★	b
b) Seleção com viés ou não satisfaz os critérios em "a" parcialmente	
3) Seleção dos participantes sem peri-implantite (controles)	
a) Controles selecionados de clínica privada ou escola, amostra randomizada, cálculo amostral ★	★
b) Seleção com viés ou não satisfaz os critérios em "a" parcialmente	
c) Sem descrição	
4) Definição dos controles	
a) Sem histórico da doença (peri-implantite) ★	★
b) Sem descrição da fonte ou se o indivíduo era saudável/auto relato de peri-implantite	
COMPARABILIDADE DE CASOS/ CONTROLES^{**}	
1) Controle para fatores de confusão	
a) A exposição de interesse (periodontite) foi ajustada para um fator (tabagismo) ★	
b) A exposição de interesse (periodontite) foi ajustada para dois ou mais fatores (tabagismo, IP, TPS, diabetes) ★ ★	★★
c) Sem descrição da análise dos fatores de confusão	
AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO (PERIODONTITE)^{***}	
1) Diagnóstico da periodontite	
a) Avaliação segura utilizando parâmetros clínicos (PS + NCI) e radiográfico (PO) ★	
b) Satisfaz a requisição de "a" e o examinador era cego para a situação dos casos/controles ★ ★	c
c) Baseado em auto-relato ou avaliação de prontuário ou não satisfaz requisições de "a/b" em parte	
d) Sem descrição	
2) Mesmo método de avaliação para casos e controles	
a) Sim ★	b
b) Não	
3) Taxa de resposta	
a) Taxa de perdas ≤ 20%, mesma para ambos os grupos (casos/controles) ★	★
b) Taxa de perdas > 20%, não respondentes descritos	
c) Não especificado	
SOMA DOS ESCORES (Estrelas)^{***}	6/9 (baixo)

^{*} Máximo de 1 ponto para cada item; ^{**} máximo de 2 pontos para cada item; ^{***} máximo de 9 pontos; ★ 1 ponto

Tabela 4. Avaliação dos critérios de qualidade utilizados nos estudos transversais através da escala de Newcastle-Ottawa modificada para estudos observacionais

	Ferreira et al., ⁴⁵ (2006)	Serino et al., ⁴⁶ (2009)	Simonis et al., ⁴⁷ (2010)	Rinke et al., ⁴⁸ (2011)	Cho-Yan Lee et al., ⁴⁹ (2012)	Marrone et al., ⁵⁰ (2013)	Renvert et al., ⁵¹ (2014)	Konstantinidis et al., ⁵² (2015)	Daubert et al., ⁵³ (2015)	Dalago et al., ⁵⁴ (2015)	Derks et al., ⁵⁵ (2016)
CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DA AMOSTRA*											
1) Diagnóstico de peri-implantite											
a) Avaliação segura utilizando parâmetros clínicos (PS+SS) e radiográfico (PO)★	★	★	★	★	b	★	★	★	★	★	★
b) Exame clínico sem avaliação radiográfica.											
c) Baseado em auto-relato ou avaliação de prontuário											
2) Representatividade e seleção dos indivíduos diagnosticados com peri-implantite											
a) Amostra selecionada de clínica privada ou escola, amostra randomizada, calculo amostral ★	★	b	b	b	b	b	★	★	b	★	★
b) não satisfaz os critérios em "a" parcialmente											
c) Sem descrição											
COMPARABILIDADE DA AMOSTRA ENTRE OS GRUPOS**											
1) Controle para fatores de confusão											
a) A exposição de interesse (periodontite) foi ajustada para um fator (tabagismo)★	★★	★★	★	★★	c	★★	★★	★★	★★	★★	★★
b) A exposição de interesse (periodontite) foi ajustada para dois ou mais fatores (tabagismo, IP, TPS, diabetes) ★★											
c) Sem descrição da análise dos fatores de confusão											
AVALIAÇÃO DA PERIODONTITE***											
1) Diagnóstico da periodontite											
a) Avaliação segura utilizando parâmetros clínicos (PS + NCI) e radiográfico (PO)★	★	b	c	b	b	b	c	b	b	★	★
b) Baseado em auto-relato ou avaliação de prontuário ou não satisfaz requisições de "a" em parte											
c) Sem descrição											
3) Taxa de resposta											
a) Taxa de perdas ≤ 20%, mesma para ambos os grupos ★	★	★	★	★	c	★	★	c	c	C	★
b) Taxa de perdas > 20%, não respondentes descritos											
c) Não especificado											
SOMA DOS ESCORES (Estrelas)****	6/6 (baixo)	5/6 (baixo)	4/6 (baixo)	4/6 (baixo)	0/6 (alto)	3/6 (baixo)	5/6 (baixo)	4/6 (baixo)	3/6 (baixo)	5/6 (baixo)	6/6 (baixo)

* Máximo de 1 ponto para cada item; ** máximo de 2 pontos para cada item; *** máximo de 6 pontos; ★ 1 ponto

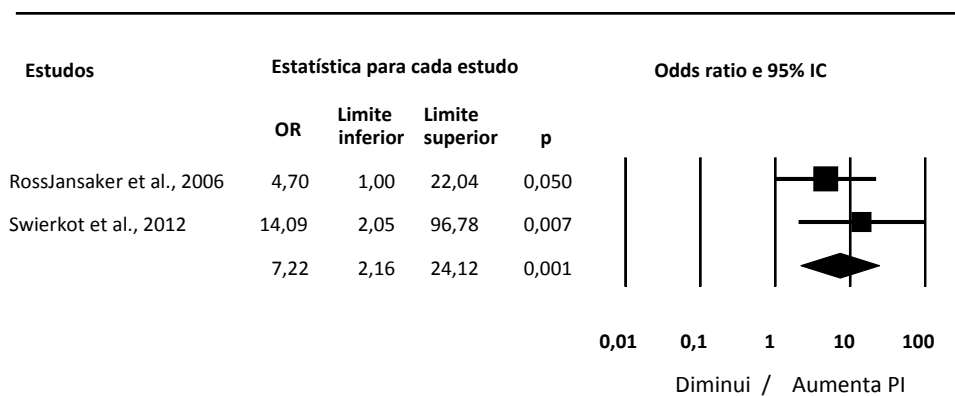


Figura 2: Meta-análise de estudos coortes com OR ajustadas para tabagismo avaliando periodontite como fator de risco para peri-implantite (PI) em indivíduos. $I^2:0\%$, *fixed effect model*. OR > 1 aumenta risco para peri-implantite.

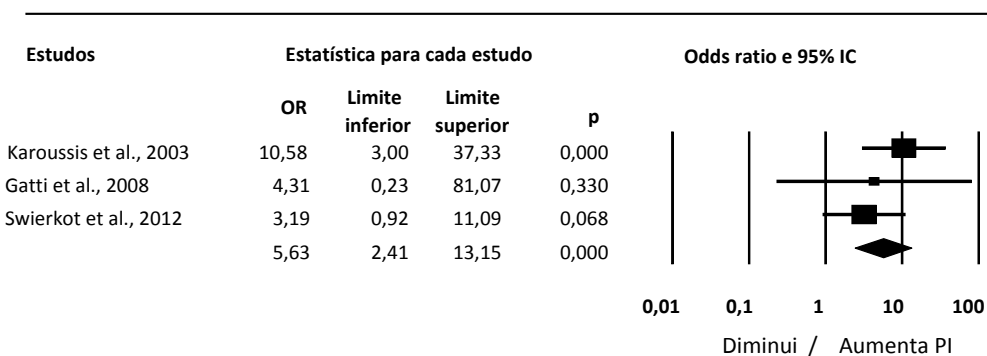


Figura 3: Meta-análise de estudos coortes com OR não ajustadas (*crude*) avaliando periodontite como fator de risco para peri-implantite (PI) em implantes. $I^2:0\%$, *fixed effect model*. OR > 1 aumenta risco para peri-implantite

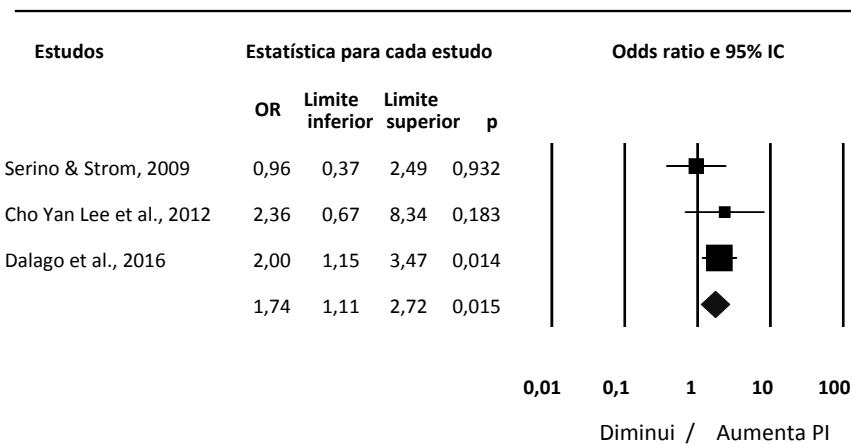


Figura 4: Meta-análise de estudos transversais com OR não ajustadas (*crude*) avaliando periodontite como fator de risco para peri-implantite (PI) em implantes. $I^2:0\%$, *fixed effect model*. OR > 1 aumenta risco para peri-implantite

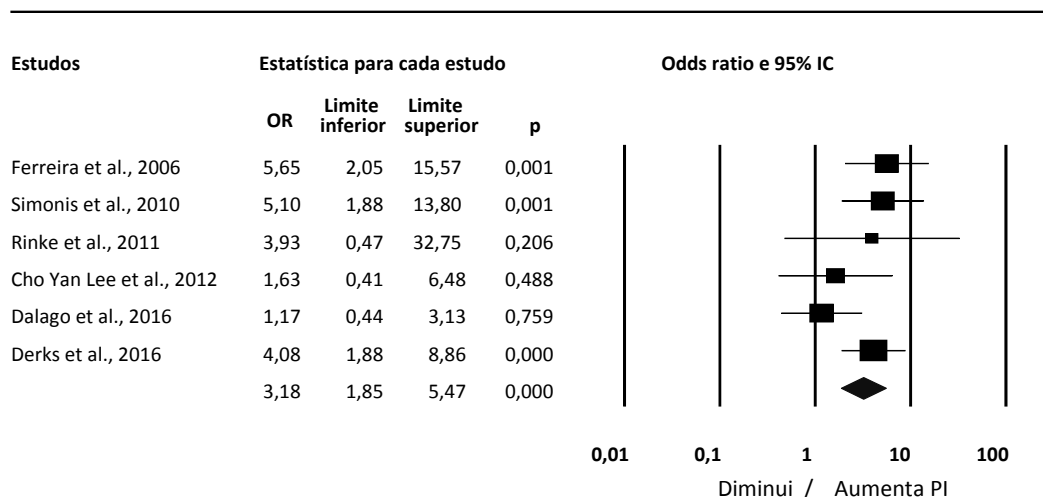


Figura 5: Meta-análise de estudos transversais com OR não ajustadas (*crude*) avaliando periodontite como fator de risco para peri-implantite (PI) em indivíduos. $I^2:32,43\%$, *random effect model*. OR > 1 aumenta risco para peri-implantite

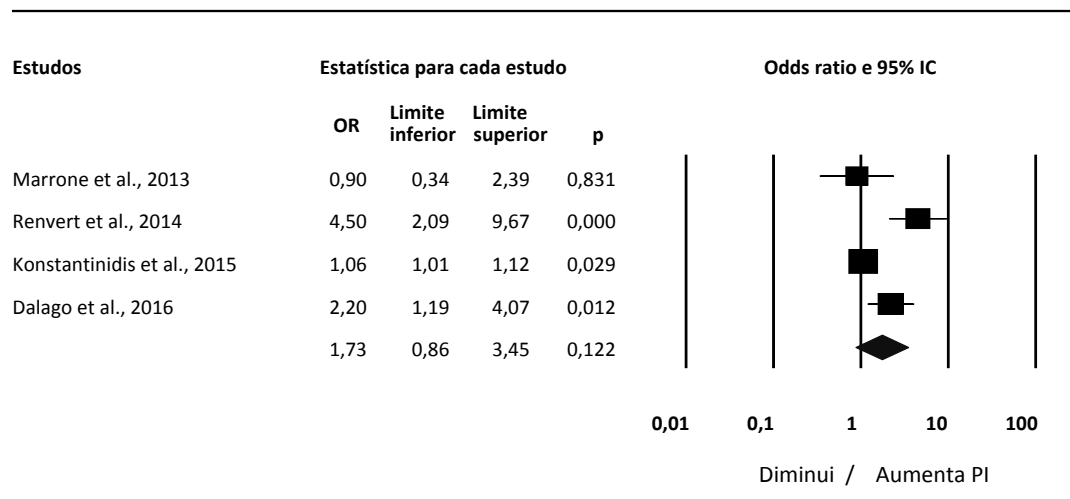


Figura 6: Meta-análise de estudos transversais com OR ajustadas para tabagismo e diabetes avaliando periodontite como fator de risco para peri-implantite (PI) em indivíduos. $I^2:84,17\%$, *random effect model*. OR > 1 aumenta risco para peri-implantite

Tabela suplementar 1 – Lista de artigos excluídos após leitura completa

Não relacionados ao tema (n=12)

- 1 Botero JE, Gonzalez AM, Mercado RA, Olave G, Contreras A. Subgingival microbiota in peri-implant mucosa lesions and adjacent teeth in partially edentulous patients. *J Periodontol* 2005; 76(9):1490-1495.
- 2 Bragger U, Aeschlimann S, Burgin W, Hammerle CHF, Lang NP. Biological and technical complications and failures with fixed partial dentures (FPD) on implants and teeth after four to five years of function. *Clinical Oral Implants Research* 2001; 12(1):26-34.
- 3 Gabay E, Levin L, Zuabi O, Horwitz J. Plaque Score Change as an Indicator for Periimplant Health in Periodontal Patients With Immediately Restored Dental Implants. *Implant Dentistry* 2015; 24(3):323-327.
- 4 Gurol C, Kazazoglu E, Dabakoglu B, Korachi M. A Comparative Study of the Role of Cytokine Polymorphisms Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor Alpha in Susceptibility to Implant Failure and Chronic Periodontitis. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2011; 26(5):955-960.
- 5 Jacobi-Gresser E, Huesker K, Schutt S. Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2013; 42(4):537-543.
- 6 Linkevicius T, Puisys A, Vindasiute E, Linkeviciene L, Apse P. Does residual cement around implant-supported restorations cause peri-implant disease? A retrospective case analysis. *Clinical Oral Implants Research* 2013; 24(11):1179-1184.
- 7 Quirynen M, Peeters W, Naert I, Coucke W, van Steenberghe D. Peri-implant screw-shaped health around c.p. titanium machined implants in partially edentulous patients with or without ongoing periodontitis. *Clinical Oral Implants Research* 2001; 12(6):589-594.
- 8 Rakic M, Lekovic V, Nikolic-Jakoba N, Vojvodic D, Petkovic-Curcin A, Sanz M. Bone loss biomarkers associated with peri-implantitis. A cross-sectional study. *Clinical Oral Implants Research* 2013; 24(10):1110-1116.

- 9 Rosenberg ES, Cho SC, Elian N, Jalbout ZN, Froum S, Evian CI. A comparison of characteristics of implant failure and survival in periodontally compromised and periodontally healthy patients: A clinical report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2004; 19(6):873-879.
- 10 Vervaeke S, Collaert B, Cosyn J, Deschepper E, De Bruyn H. A Multifactorial Analysis to Identify Predictors of Implant Failure and Peri-Implant Bone Loss. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2015; 17:E298-E307.
- 11 Wennström JL, Ekestubbe A, Gröndahl K, Karlsson S, Lindhe J. Oral rehabilitation with implant-supported fixed partial dentures in periodontitis-susceptible subjects. A 5-year prospective study. *Journal of Clinical Periodontology* 2004; 31(9):713-724.
- 12 Xie P, Deng LX, Gong P, Ding Y, Tang XH. Expression of Hmgb1 and Hmgn2 in Gingival Tissues, Gcf and Picf of Periodontitis Patients and Peri-Implantitis. *Brazilian Journal of Microbiology* 2011; 42(3):1213-1219.
- Ausência de dados sobre periodontite (n=3)**
- 13 Evian CI, Emling R, Rosenberg ES, Waasdorp JA, Halpern W, Shah S et al. Retrospective analysis of implant survival and the influence of periodontal disease and immediate placement on long-term results. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2004; 19(3):393-398.
- 14 Frisch E, Ziebolz D, Rinke S. Long-term results of implant-supported over-dentures retained by double crowns: a practice-based retrospective study after minimally 10 years follow-up. *Clinical Oral Implants Research* 2013; 24(12):1281-1287.
- 15 Sbordone L, Barone A, Ciaglia RN, Ramaglia L, Iacono VJ. Longitudinal study of dental implants in a periodontally compromised population. *Journal of Periodontology* 1999; 70(11):1322-1329.
- Ausencia de critério diagnóstico para peri-implantite (n=20)**
- 16 Aglietta M, Siciliano VI, Rasperini G, Cafiero C, Lang NP, Salvi GE. A 10-year retrospective analysis of marginal bone-level changes around implants in periodontally healthy and periodontally compromised tobacco

- smokers. *Clinical Oral Implants Research* 2011; 22(1):47-53.
- 17 Aloufi F, Bissada N, Ficara A, Faddoul F, Al Zahrani MS. Clinical assessment of peri-implant tissues in patients with varying severity of chronic periodontitis. *Clin Implant Dent Relat Res* 2009; 11(1):37-40.
 - 18 Bragger U, Burgin WB, Hammerle CHF, Lang NP. Associations between clinical parameters assessed around implants and teeth. *Clinical Oral Implants Research* 1997; 8(5):412-421.
 - 19 Carcuac O, Jansson L. Peri-implantitis in a specialist clinic of periodontology Clinical features and risk indicators. *Swedish Dental Journal* 2010; 34(2):53-61.
 - 20 De Boever AL, Quirynen M, Coucke W, Theuniers G, De Boever JA. Clinical and radiographic study of implant treatment outcome in periodontally susceptible and non-susceptible patients: a prospective long-term study. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20(12):1341-1350.
 - 21 de Souza JGO, Neto ARLP, Schuldt G, Dalago HR, de Souza JM, Bianchini MA. Impact of local and systemic factors on additional peri-implant bone loss. *Quintessence International* 2013; 44(5):415-424.
 - 22 Fardal O, Grytten J. A comparison of teeth and implants during maintenance therapy in terms of the number of disease-free years and costs -- an in vivo internal control study. *J Clin Periodontol* 2013; 40(6):645-651.
 - 23 George K, Zafiropoulos GGK, Murat Y, Hubertus S, Nisengard RJ. Clinical and Microbiological Status of Osseointegrated Implants. *Journal of Periodontology* 1994; 65(8):766-770.
 - 24 Karoussis IK, Muller S, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Bragger U, Lang NP. Association between periodontal and peri-implant conditions: a 10-year prospective study. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15(1):1-7.
 - 25 Koldslund OC, Scheie AA, Aass AM. The association between selected risk indicators and severity of peri-implantitis using mixed model analyses. *J Clin Periodontol* 2011; 38(3):285-292.
 - 26 Lachmann S, Stehberger A, Axmann D, Weber H. The peri-implant health in patients attending an annual recall program A clinical and microbiological study in 74 patients from the Tübingen Implant Registry.

- Clinical Oral Implants Research 2013; 24(12):1300-1309.
- 27 Maló P, Nobre Mde A, Lopes A, Ferro A, Gravito I. Immediate loading of implants placed in patients with untreated periodontal disease: a 5-year prospective cohort study. *Eur J Oral Implantol.* 2014 Autumn;7(3):295-304.
- 28 Matarasso S, Rasperini G, Siciliano VI, Salvi GE, Lang NP, Aglietta M. A 10-year retrospective analysis of radiographic bone-level changes of implants supporting single-unit crowns in periodontally compromised vs. periodontally healthy patients. *Clinical Oral Implants Research* 2010; 21(9):898-903.
- 29 Mengel R, Stelzel M, Hasse C, FloresdeJacoby L. Osseointegrated implants in patients treated for generalized severe adult periodontitis. An interim report. *Journal of Periodontology* 1996; 67(8):782-787.
- 30 Mir-Mari J, Mir-Orfila P, Valmaseda-Castellon E, Gay-Escoda C. Long-term marginal bone loss in 217 machined-surface implants placed in 68 patients with 5 to 9 years of follow-up: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2012; 27(5):1163-1169.
- 31 Roccuzzo M, De Angelis N, Bonino L, Aglietta M. Ten-year results of a three-arm prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 1: implant loss and radiographic bone loss. *Clinical Oral Implants Research* 2010; 21(5):490-496.
- 32 Sumida S, Ishihara K, Kishi M, Okuda K. Transmission of periodontal disease-associated bacteria from teeth to osseointegrated implant regions. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17(5):696-702.
- 33 Wahlstrom M, Sagulin GB, Jansson LE. Clinical follow-up of unilateral, fixed dental prosthesis on maxillary implants. *Clin Oral Implants Res* 2010; 21(11):1294-1300.
- 34 Wang R, Zhao W, Tang ZH, Jin LJ, Cao CF. Peri-implant conditions and their relationship with periodontal conditions in Chinese patients: a cross-sectional study. *Clinical Oral Implants Research* 2014; 25(3):372-377
- 35 Yi SW, Ericsson I, Kim CK, Carlsson GE, Nilner K. Implant-supported fixed prostheses for the rehabilitation of periodontally compromised dentitions: a 3-year prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat*

Res 2001; 3(3):125-134.

Estudos microbiológicos ou imunológicos (n=14)

- 36 Aoki M, Takanashi K, Matsukubo T, Yajima Y, Okuda K, Sato T et al. Transmission of periodontopathic bacteria from natural teeth to implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012; 14(3):406-411.
- 37 Casado PL, Otazu IB, Balduino A, de Mello W, Barboza EP, Duarte ME. Identification of periodontal pathogens in healthy periimplant sites. *Implant Dent* 2011; 20(3):226-235.
- 38 De Boever AL, De Boever JA. Early colonization of non-submerged dental implants in patients with a history of advanced aggressive periodontitis. *Clinical Oral Implants Research* 2006; 17(1):8-17.
- 39 de Leitaó JA, De Lorenzo JL, Avila-Campos MJ, Sendyk WR. Analysis of the presence of pathogens which predict the risk of disease at peri-implant sites through polymerase chain reaction (PCR). *Braz Oral Res* 2005; 19(1):52-57.
- 40 Jansson H, Hamberg K, De Bruyn H, Bratthall G. Clinical consequences of IL-1 genotype on early implant failures in patients under periodontal maintenance. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005; 7(1):51-59.
- 41 Lee KH, Maiden MF, Tanner AC, Weber HP. Microbiota of successful osseointegrated dental implants. *J Periodontol* 1999; 70(2):131-138.
- 42 Leonhardt A, Grondahl K, Bergstrom C, Lekholm U. Long-term follow-up of osseointegrated titanium implants using clinical, radiographic and microbiological parameters. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13(2):127-132.
- 43 Liljenberg B, Gualini F, Berglundh T, Tonetti M, Lindhe J. Composition of plaque-associated lesions in the gingiva and the peri-implant mucosa in partially edentulous subjects. *J Clin Periodontol* 1997; 24(2):119-123.
- 44 Mengel R, Behle M, Flores-de-Jacoby L. Osseointegrated implants in subjects treated for generalized aggressive periodontitis: 10-year results of a prospective, long-term cohort study. *J Periodontol* 2007; 78(12):2229-2237.
- 45 Nowzari H, Phamduong S, Botero JE, Villacres MC, Rich SK. The Profile of Inflammatory Cytokines in Gingival Crevicular Fluid around Healthy Osseointegrated Implants. *Clinical Implant Dentistry and Related*

- Research 2012; 14(4):546-552.
- 46 Papaioannou W, Quirynen M, vanSteenberghe D. The influence of periodontitis on the subgingival flora around implants in partially edentulous patients. *Clinical Oral Implants Research* 1996; 7(4):405-409.
- 47 Persson GR, Renvert S. Cluster of Bacteria Associated with Peri-Implantitis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2014; 16(6):783-793
- 48 Quirynen M, Papaioannou W, van Steenberghe D. Intraoral transmission and the colonization of oral hard surfaces. *J Periodontol* 1996; 67(10):986-993.
- 49 Tabanella G, Nowzari H, Slots J. Clinical and microbiological determinants of ailing dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2009; 11(1):24-36.

Tempo de acompanhamento <1 ano (n=1)

- 50 Cosgarea R, Dannewitz B, Sculean A, Bran S, Rotaru H, Baciut G et al. Bacterial and inflammatory behavior of implants in the early healing phase of chronic periodontitis. *Quintessence International* 2012; 43(6):491-501.

Ausência de grupos de comparação periodontite x saudáveis periodontais (n=7)

- 51 Aguirre-Zorzano LA, Estefania-Fresco R, Telletxea O, Bravo M. Prevalence of peri-implant inflammatory disease in patients with a history of periodontal disease who receive supportive periodontal therapy. *Clinical Oral Implants Research* 2015; 26(11):1338-1344.
- 52 Cortelli SC, Cortelli JR, Romeiro RL, Costa FO, Aquino DR, Orzechowski PR et al. Frequency of periodontal pathogens in equivalent peri-implant and periodontal clinical statuses. *Arch Oral Biol* 2013; 58(1):67-74.
- 53 Costa FO, Takenaka-Martinez S, Cota LO, Ferreira SD, Silva GL, Costa JE. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* 2012; 39(2):173-181.
- 54 Mengel R, Schroder T, Flores-de-Jacoby L. Osseointegrated implants in patients treated for generalized chronic periodontitis and generalized

- aggressive periodontitis: 3- and 5-year results of a prospective long-term study. *J Periodontol* 2001; 72(8):977-989.
- 55 Meyle J, Gersok G, Boedeker RH, Gonzales JR. Long-term analysis of osseointegrated implants in non-smoker patients with a previous history of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 2014; 41(5):504-512.
- 56 Nobre MAD, Malo PS, Oliveira SH. Associations of clinical characteristics and interval between maintenance visits with peri-implant pathology. *Journal of Oral Science* 2014; 56(2):143-150.
- 57 Pjetursson BE, Helbling C, Weber HP, Matulienė G, Salvi GE, Bragger U et al. Peri-implantitis susceptibility as it relates to periodontal therapy and supportive care. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23(7):888-894.
- Ausência de dados de prevalência de peri-implantite (n=2)**
- 58 Saaby M, Karring E, Schou S, Isidor F. Factors influencing severity of peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research* 2016; 27:7-12.
- 59 Trullenque-Eriksson A, Moya BG. Retrospective Long-Term Evaluation of Dental Implants in Totally and Partially Edentulous Patients: Part II: Periimplant Disease. *Implant Dentistry* 2015; 24(2):217-221.
- Análise de dados duplicadas com outros estudos (n=4)**
- 60 De Araujo Nobre MD, Azul AM, Rocha E, Malo P. Risk factors of peri-implant pathology. *European Journal of Oral Sciences* 2015; 123(3):131-139.
- 61 Rocuzzo M, Bonino F, Aglietta M, Dalmaso P. Ten-year results of a three arms prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 2: clinical results. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23(4):389-395.
- 62 Rocuzzo M, Bonino L, Dalmaso P, Aglietta M. Long-term results of a three arms prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients: 10-year data around sandblasted and acid-etched (SLA) surface. *Clinical Oral Implants Research* 2014; 25(10):1105-1112.
- 63 Roos-Jansaker AM. Long time follow up of implant therapy and treatment of peri-implantitis. *Swed Dent J Suppl* 2007;(188):7-66.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No estudo microbiológico os resultados mostraram que após 5 anos indivíduos que realizaram terapia de manutenção periodontal/peri-implantar regular (GTP) apresentaram diminuição na CBT, na frequência das bactérias do complexo laranja analisadas e nas frequências isoladas de *T. forsythia*, *P. gingivalis* e *F. nucleatum*. Já no grupo GNTP houve um aumento estatisticamente significativo das CBT, das frequências das bactérias analisadas do complexo laranja e das frequências isoladas de *P. gingivallis*, *P. intermedia* e *F. nucleatum*.

Indivíduos do GNTP apresentaram maior CBT independente da condição peri-implantar em T2 e maior incidência de PI que os indivíduos do grupo GTP. Indivíduos diagnosticados com PI após 5 anos apresentaram aumento na CBT e maiores frequências de *P. gingivalis*, *T. denticola* e *F. nucleatum* quando comparados aos com diagnóstico de MP em T2.

Este estudo longitudinal concluiu que a carga bacteriana total e a presença dos patógenos avaliados do complexo laranja associadas a ausência de manutenção preventiva regular são fatores de risco para o desenvolvimento da PI em indivíduos previamente diagnosticados com MP. Mais estudos longitudinais devem ser realizados para reforçar o real papel da manutenção preventiva e outros fatores de risco, como a presença de PE, na composição e modificação da flora bacteriana peri-implantar.

Neste sentido, foi observado um papel benéfico da TMPP em manter a estabilidade e homeostase da condição clínica e microbiológica peri-implantar.

A revisão sistemática e meta-análise mostrou uma grande heterogeneidade nos artigos incluídos quanto aos diagnósticos de PE e PI. Estudos transversais (não ajustados) mostraram OR significativamente maiores para a associação entre PE e PI em indivíduos com diagnóstico ou histórico de PE, entretanto nas análises ajustadas não houve significância estatística. Nos estudos de coorte, considerados de maior força de evidência científica, tanto nas análises ajustadas quanto nas não ajustadas, indivíduos comprometidos periodontalmente apresentaram maiores chances de ter PI.

Em conclusão, nossos resultados de meta-análise sugerem uma evidência de que indivíduos com diagnóstico ou histórico de PE podem apresentar um risco aumentado para PI.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Aass AM, Demirel K, Derks J, et al. Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42 Suppl 16:S152-7.
2. Lang NP, Berglundh T, Working Group 4 of Seventh European Workshop on P. Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38 Suppl 11:178-81.
3. Klinge B, Meyle J, Working G. Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clinical oral implants research*. 2012;23 Suppl 6:108-10.
4. Mombelli A, Muller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clinical oral implants research*. 2012;23 Suppl 6:67-76.
5. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42 Suppl 16:S158-71.
6. Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental peri-implant mucositis in man. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(6):517-23.
7. Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clinical oral implants research*. 2012;23(2):182-90.
8. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(8 Suppl):292-304.
9. Mombelli A, van Oosten MA, Schurch E, Jr., Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral microbiology and immunology*. 1987;2(4):145-51.
10. Leonhardt A, Adolfsson B, Lekholm U, Wikstrom M, Dahlen G. A longitudinal microbiological study on osseointegrated titanium implants in partially edentulous patients. *Clinical oral implants research*. 1993;4(3):113-20.
11. Quirynen M, Alsaadi G, Pauwels M, Haffajee A, van Steenberghe D, Naert I. Microbiological and clinical outcomes and patient satisfaction for two treatment options in the edentulous lower jaw after 10 years of function. *Clinical oral implants research*. 2005;16(3):277-87.

12. Quirynen M, Vogels R, Pauwels M, Haffajee AD, Socransky SS, Uzel NG, et al. Initial subgingival colonization of 'pristine' pockets. *Journal of dental research*. 2005;84(4):340-4.
13. Quirynen M, Vogels R, Peeters W, van Steenberghe D, Naert I, Haffajee A. Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets. *Clinical oral implants research*. 2006;17(1):25-37.
14. Quirynen M, Van Assche N. Microbial changes after full-mouth tooth extraction, followed by 2-stage implant placement. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38(6):581-9.
15. de Waal YC, Winkel EG, Meijer HJ, Raghoobar GM, van Winkelhoff AJ. Differences in peri-implant microflora between fully and partially edentulous patients: a systematic review. *Journal of periodontology*. 2014;85(1):68-82.
16. Renvert S, Quirynen M. Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review. *Clinical oral implants research*. 2015;26 Suppl 11:15-44.
17. Zhuang LF, Watt RM, Mattheos N, Si MS, Lai HC, Lang NP. Periodontal and peri-implant microbiota in patients with healthy and inflamed periodontal and peri-implant tissues. *Clinical oral implants research*. 2016;27(1):13-21.
18. Eick S, Ramseier CA, Rothenberger K, Bragger U, Buser D, Salvi GE. Microbiota at teeth and implants in partially edentulous patients. A 10-year retrospective study. *Clinical oral implants research*. 2016;27(2):218-25.
19. Koyanagi T, Sakamoto M, Takeuchi Y, Maruyama N, Ohkuma M, Izumi Y. Comprehensive microbiological findings in peri-implantitis and periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(3):218-26.
20. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Periodontitis, implant loss and peri-implantitis. A meta-analysis. *Clinical oral implants research*. 2015;26(4):e8-16.
21. Pesce P, Menini M, Tealdo T, Bevilacqua M, Pera F, Pera P. Peri-implantitis: a systematic review of recently published papers. *The International journal of prosthodontics*. 2014;27(1):15-25.
22. Van der Weijden GA, van Bommel KM, Renvert S. Implant therapy in partially edentulous, periodontally compromised patients: a review. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32(5):506-11.

23. Schou S, Holmstrup P, Worthington HV, Esposito M. Outcome of implant therapy in patients with previous tooth loss due to periodontitis. *Clinical oral implants research*. 2006;17 Suppl 2:104-23.
24. Klokkevold PR, Han TJ. How do smoking, diabetes, and periodontitis affect outcomes of implant treatment? *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2007;22 Suppl:173-202.
25. Karoussis IK, Kotsovilis S, Fourmoussis I. A comprehensive and critical review of dental implant prognosis in periodontally compromised partially edentulous patients. *Clinical oral implants research*. 2007;18(6):669-79.
26. Renvert S, Persson GR. Periodontitis as a potential risk factor for peri-implantitis. *Journal of clinical periodontology*. 2009;36 Suppl 10:9-14.
27. Ong CT, Ivanovski S, Needleman IG, Retzepi M, Moles DR, Tonetti MS, et al. Systematic review of implant outcomes in treated periodontitis subjects. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(5):438-62.
28. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Periodontally compromised vs. periodontally healthy patients and dental implants: a systematic review and meta-analysis. *Journal of dentistry*. 2014;42(12):1509-27.
29. Ramanauskaite A, Baseviciene N, Wang HL, Tozum TF. Effect of history of periodontitis on implant success: meta-analysis and systematic review. *Implant dentistry*. 2014;23(6):687-96.
30. Aglietta M, Siciliano VI, Zwahlen M, Bragger U, Pjetursson BE, Lang NP, et al. A systematic review of the survival and complication rates of implant supported fixed dental prostheses with cantilever extensions after an observation period of at least 5 years. *Clinical oral implants research*. 2009;20(5):441-51.
31. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *European journal of oral sciences*. 1998;106(3):721-64.
32. Tonetti MS. Risk factors for osseodisintegration. *Periodontology* 2000. 1998;17:55-62.
33. Berglundh T, Persson L, Klinge B. A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29 Suppl 3:197-212; discussion 32-3.

34. Pjetursson BE, Tan K, Lang NP, Bragger U, Egger M, Zwahlen M. A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. *Clinical oral implants research*. 2004;15(6):625-42.
35. Roos-Jansaker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II: presence of peri-implant lesions. *Journal of clinical periodontology*. 2006;33(4):290-5.
36. Ferreira SD, Silva GL, Cortelli JR, Costa JE, Costa FO. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *Journal of clinical periodontology*. 2006;33(12):929-35.
37. Costa FO, Takenaka-Martinez S, Cota LO, Ferreira SD, Silva GL, Costa JE. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *Journal of clinical periodontology*. 2012;39(2):173-81.
38. Sanz M, Lang NP, Kinane DF, Berglundh T, Chapple I, Tonetti MS. Seventh European Workshop on Periodontology of the European Academy of Periodontology at the Parador at la Granja, Segovia, Spain. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38 Suppl 11:1-2.
39. Lindhe J, Meyle J, Group DoEWoP. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(8 Suppl):282-5.
40. Albrektsson TO, Johansson CB, Sennerby L. Biological aspects of implant dentistry: osseointegration. *Periodontology 2000*. 1994;4:58-73.
41. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(8 Suppl):286-91.
42. Jepsen S, Ruhling A, Jepsen K, Ohlenbusch B, Albers HK. Progressive peri-implantitis. Incidence and prediction of peri-implant attachment loss. *Clinical oral implants research*. 1996;7(2):133-42.
43. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *European journal of oral sciences*. 1998;106(1):527-51.
44. Rutar A, Lang NP, Buser D, Burgin W, Mombelli A. Retrospective assessment of clinical and microbiological factors affecting periimplant tissue conditions. *Clinical oral implants research*. 2001;12(3):189-95.

45. Lang NP, Berglundh T, Heitz-Mayfield LJ, Pjetursson BE, Salvi GE, Sanz M. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2004;19 Suppl:150-4.
46. Renvert S, Aghazadeh A, Hallstrom H, Persson GR. Factors related to peri-implantitis - a retrospective study. *Clinical oral implants research*. 2014;25(4):522-9.
47. Simonis P, Dufour T, Tenenbaum H. Long-term implant survival and success: a 10-16-year follow-up of non-submerged dental implants. *Clinical oral implants research*. 2010;21(7):772-7.
48. Hultin M, Komiyama A, Klinge B. Supportive therapy and the longevity of dental implants: a systematic review of the literature. *Clinical oral implants research*. 2007;18 Suppl 3:50-62.
49. Monje A, Aranda L, Diaz KT, Alarcon MA, Bagramian RA, Wang HL, et al. Impact of Maintenance Therapy for the Prevention of Peri-implant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of dental research*. 2016;95(4):372-9.
50. Atieh MA, Alsabeeha NH, Faggion CM, Jr., Duncan WJ. The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*. 2013;84(11):1586-98.
51. Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Surgical therapy for the control of peri-implantitis. *Clinical oral implants research*. 2012;23 Suppl 6:84-94.
52. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Treatment of peri-implantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review. *European journal of oral implantology*. 2012;5 Suppl:S21-41.
53. Mombelli A, Decaillet F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38 Suppl 11:203-13.
54. Albrektsson T, Eriksson AR, Friberg B, Lekholm U, Lindahl L, Nevins M, et al. Histologic investigations on 33 retrieved Nobelpharma implants. *Clinical materials*. 1993;12(1):1-9.
55. Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *Journal of clinical periodontology*. 2011;38 Suppl 11:188-202.
56. Mombelli A, Lang NP. Antimicrobial treatment of peri-implant infections. *Clinical oral implants research*. 1992;3(4):162-8.
57. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2004;34:9-21.

58. Schou S. Implant treatment in periodontitis-susceptible patients: a systematic review. *Journal of oral rehabilitation*. 2008;35 Suppl 1:9-22.
59. Albouy JP, Abrahamsson I, Persson LG, Berglundh T. Implant surface characteristics influence the outcome of treatment of peri-implantitis: an experimental study in dogs. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38(1):58-64.
60. Albouy JP, Abrahamsson I, Berglundh T. Spontaneous progression of experimental peri-implantitis at implants with different surface characteristics: an experimental study in dogs. *Journal of clinical periodontology*. 2012;39(2):182-7.
61. Mawhinney J, Connolly E, Claffey N, Moran G, Polyzois I. An in vivo comparison of internal bacterial colonization in two dental implant systems: identification of a pathogenic reservoir. *Acta odontologica Scandinavica*. 2015;73(3):188-94.
62. Linkevicius T, Puisys A, Vindasiute E, Linkeviciene L, Apse P. Does residual cement around implant-supported restorations cause peri-implant disease? A retrospective case analysis. *Clinical oral implants research*. 2013;24(11):1179-84.
63. Linkevicius T, Vindasiute E, Puisys A, Linkeviciene L, Maslova N, Puriene A. The influence of the cementation margin position on the amount of undetected cement. A prospective clinical study. *Clinical oral implants research*. 2013;24(1):71-6.
64. Korsch M, Walther W. Peri-Implantitis Associated with Type of Cement: A Retrospective Analysis of Different Types of Cement and Their Clinical Correlation to the Peri-Implant Tissue. *Clinical implant dentistry and related research*. 2015;17 Suppl 2:e434-43.
65. Canullo L, Penarrocha-Oltra D, Covani U, Botticelli D, Serino G, Penarrocha M. Clinical and microbiological findings in patients with peri-implantitis: a cross-sectional study. *Clinical oral implants research*. 2016;27(3):376-82.
66. Rocuzzo M, De Angelis N, Bonino L, Aglietta M. Ten-year results of a three-arm prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 1: implant loss and radiographic bone loss. *Clinical oral implants research*. 2010;21(5):490-6.
67. Pjetursson BE, Helbling C, Weber HP, Matuliene G, Salvi GE, Bragger U, et al. Peri-implantitis susceptibility as it relates to periodontal therapy and supportive care. *Clinical oral implants research*. 2012;23(7):888-94.
68. Aguirre-Zorzano LA, Estefania-Fresco R, Telletxea O, Bravo M. Prevalence of peri-implant inflammatory disease in patients with a history of periodontal disease

who receive supportive periodontal therapy. *Clinical oral implants research*. 2015;26(11):1338-44.

69. Cho-Yan Lee J, Mattheos N, Nixon KC, Ivanovski S. Residual periodontal pockets are a risk indicator for peri-implantitis in patients treated for periodontitis. *Clinical oral implants research*. 2012;23(3):325-33.

70. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Smoking and the risk of peri-implantitis. A systematic review and meta-analysis. *Clinical oral implants research*. 2015;26(4):e62-7.

71. Hultin M, Gustafsson A, Klinge B. Long-term evaluation of osseointegrated dental implants in the treatment of partly edentulous patients. *Journal of clinical periodontology*. 2000;27(2):128-33.

72. Quirynen M, Abarca M, Van Assche N, Nevins M, van Steenberghe D. Impact of supportive periodontal therapy and implant surface roughness on implant outcome in patients with a history of periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2007;34(9):805-15.

73. Ellegaard B, Baelum V, Karring T. Implant therapy in periodontally compromised patients. *Clinical oral implants research*. 1997;8(3):180-8.

74. Hardt CR, Grondahl K, Lekholm U, Wennstrom JL. Outcome of implant therapy in relation to experienced loss of periodontal bone support: a retrospective 5-year study. *Clinical oral implants research*. 2002;13(5):488-94.

75. Roos-Jansaker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part I: implant loss and associations to various factors. *Journal of clinical periodontology*. 2006;33(4):283-9.

76. Swierkot K, Lottholz P, Flores-de-Jacoby L, Mengel R. Mucositis, peri-implantitis, implant success, and survival of implants in patients with treated generalized aggressive periodontitis: 3- to 16-year results of a prospective long-term cohort study. *Journal of periodontology*. 2012;83(10):1213-25.

77. Nevins M, Langer B. The successful use of osseointegrated implants for the treatment of the recalcitrant periodontal patient. *Journal of periodontology*. 1995;66(2):150-7.

78. Nevins M. Will implants survive well in patients with a history of inflammatory periodontal disease? *Journal of periodontology*. 2001;72(1):113-7.

79. Monje A, Alcoforado G, Padial-Molina M, Suarez F, Lin GH, Wang HL. Generalized aggressive periodontitis as a risk factor for dental implant failure: a

systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*. 2014;85(10):1398-407.

80. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*. 1998;25(2):134-44.

81. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology 2000*. 2002;28:12-55.

82. Mombelli A. Aging and the periodontal and peri-implant microbiota. *Periodontology 2000*. 1998;16:44-52.

83. Sachdeo A, Haffajee AD, Socransky SS. Biofilms in the edentulous oral cavity. *Journal of prosthodontics : official journal of the American College of Prosthodontists*. 2008;17(5):348-56.

84. Mombelli A. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens and systemic antimicrobial therapy. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32(8):891-2.

85. Sumida S, Ishihara K, Kishi M, Okuda K. Transmission of periodontal disease-associated bacteria from teeth to osseointegrated implant regions. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2002;17(5):696-702.

86. Danser MM, van Winkelhoff AJ, de Graaff J, Loos BG, van der Velden U. Short-term effect of full-mouth extraction on periodontal pathogens colonizing the oral mucous membranes. *Journal of clinical periodontology*. 1994;21(7):484-9.

87. Danser MM, van Winkelhoff AJ, van der Velden U. Periodontal bacteria colonizing oral mucous membranes in edentulous patients wearing dental implants. *Journal of periodontology*. 1997;68(3):209-16.

88. Quirynen M, De Soete M, Dierickx K, van Steenberghe D. The intra-oral translocation of periodontopathogens jeopardises the outcome of periodontal therapy. A review of the literature. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(6):499-507.

89. de Waal YC, Winkel EG, Raangs GC, van der Vusse ML, Rossen JW, van Winkelhoff AJ. Changes in oral microflora after full-mouth tooth extraction: a prospective cohort study. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(10):981-9.

90. Van Assche N, Van Essche M, Pauwels M, Teughels W, Quirynen M. Do periodontopathogens disappear after full-mouth tooth extraction? *Journal of clinical periodontology*. 2009;36(12):1043-7.

91. Cortelli JR, Aquino DR, Cortelli SC, Nobre Franco GC, Fernandes CB, Roman-Torres CV, et al. Detection of periodontal pathogens in oral mucous membranes of edentulous individuals. *Journal of periodontology*. 2008;79(10):1962-5.
92. Devides SL, Franco AT. Evaluation of peri-implant microbiota using the polymerase chain reaction in completely edentulous patients before and after placement of implant-supported prostheses submitted to immediate load. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2006;21(2):262-9.
93. Kuboniwa M, Lamont RJ. Subgingival biofilm formation. *Periodontology* 2000. 2010;52(1):38-52.
94. Hultin M, Gustafsson A, Hallstrom H, Johansson LA, Ekfeldt A, Klinge B. Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis. *Clinical oral implants research*. 2002;13(4):349-58.
95. Leonhardt A, Renvert S, Dahlen G. Microbial findings at failing implants. *Clinical oral implants research*. 1999;10(5):339-45.
96. Apse P, Ellen RP, Overall CM, Zarb GA. Microbiota and crevicular fluid collagenase activity in the osseointegrated dental implant sulcus: a comparison of sites in edentulous and partially edentulous patients. *Journal of periodontal research*. 1989;24(2):96-105.
97. George K, Zafiroopoulos GG, Murat Y, Hubertus S, Nisengard RJ. Clinical and microbiological status of osseointegrated implants. *Journal of periodontology*. 1994;65(8):766-70.
98. Renvert S, Roos-Jansaker AM, Lindahl C, Renvert H, Rutger Persson G. Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation. *Clinical oral implants research*. 2007;18(4):509-16.
99. Gerber J, Wenaweser D, Heitz-Mayfield L, Lang NP, Persson GR. Comparison of bacterial plaque samples from titanium implant and tooth surfaces by different methods. *Clinical oral implants research*. 2006;17(1):1-7.
100. Agerbaek MR, Lang NP, Persson GR. Comparisons of bacterial patterns present at implant and tooth sites in subjects on supportive periodontal therapy. I. Impact of clinical variables, gender and smoking. *Clinical oral implants research*. 2006;17(1):18-24.
101. De Bruyn H, Bouvry P, Collaert B, De Clercq C, Persson GR, Cosyn J. Long-term clinical, microbiological, and radiographic outcomes of Branemark implants

installed in augmented maxillary bone for fixed full-arch rehabilitation. *Clinical implant dentistry and related research*. 2013;15(1):73-82.

102. Cosyn J, Van Aelst L, Collaert B, Persson GR, De Bruyn H. The peri-implant sulcus compared with internal implant and suprastructure components: a microbiological analysis. *Clinical implant dentistry and related research*. 2011;13(4):286-95.

103. Shibli JA, Melo L, Ferrari DS, Figueiredo LC, Faveri M, Feres M. Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clinical oral implants research*. 2008;19(10):975-82.

104. Charalampakis G, Leonhardt A, Rabe P, Dahlen G. Clinical and microbiological characteristics of peri-implantitis cases: a retrospective multicentre study. *Clinical oral implants research*. 2012;23(9):1045-54.

105. Salvi GE, Furst MM, Lang NP, Persson GR. One-year bacterial colonization patterns of *Staphylococcus aureus* and other bacteria at implants and adjacent teeth. *Clinical oral implants research*. 2008;19(3):242-8.

106. Faveri M, Goncalves LF, Feres M, Figueiredo LC, Gouveia LA, Shibli JA, et al. Prevalence and microbiological diversity of Archaea in peri-implantitis subjects by 16S ribosomal RNA clonal analysis. *Journal of periodontal research*. 2011;46(3):338-44.

107. Mombelli A, Marxer M, Gaberthuel T, Grunder U, Lang NP. The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 1995;22(2):124-30.

108. Karoussis IK, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Bragger U, Hammerle CH, Lang NP. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clinical oral implants research*. 2003;14(3):329-39.

10. ANEXOS

Anexo 2 – Aprovação comitê de ética estudo microbiológico

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0565.0.203.000-10

Interessado(a): Prof. Fernando de Oliveira Costa
Depto. Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas
Faculdade de Odontologia - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 15 de dezembro de 2010, o projeto de pesquisa intitulado "Estudo prospectivo de parâmetros clínicos periodontais e perimplantares: um *follow-up* de 5 anos" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



Prof. Maria Teresa Marques Amâral
Coordenadora do COEP-UFMG



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PROJETO RECEBIDO NO CEP		CAAE - 0565.0.203.000-10	
Projeto de Pesquisa			
ESTUDO PROSPECTIVO DE PARÂMETROS CLÍNICOS, HORMONAIS E HEMODINÂMICOS EM FOLLOW-UP DE 5 ANOS			
Assunto Temático(s) Especial(is)		Grupo	Fase
Solicitação			Solicitação
Pesquisador Responsável			
CPF	Pesquisador Responsável	Assinatura	
887539484	FERNANDO DE OLIVEIRA COSTA		
Comitê de Ética			
Data de Entrega	Recebimento:	Assinatura	
24/11/2010			

Este documento deverá ser, obrigatoriamente, anexado ao Projeto de Pesquisa.



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PROJETO RECEBIDO NO CEP		CAAE - 0565.0.203.000-10	
Projeto de Pesquisa			
ESTUDO PROSPECTIVO DE PARÂMETROS CLÍNICOS, HORMONAIS E HEMODINÂMICOS EM FOLLOW-UP DE 5 ANOS			
Assunto Temático(s) Especial(is)		Grupo	Fase
Solicitação			Solicitação
Pesquisador Responsável			
CPF	Pesquisador Responsável	Assinatura	
887539484	FERNANDO DE OLIVEIRA COSTA		
Comitê de Ética			
Data de Entrega	Recebimento:	Assinatura	
24/11/2010			

Este documento deverá ser, obrigatoriamente, anexado ao Projeto de Pesquisa.





MINISTÉRIO DA SAÚDE
 Conselho Nacional de Saúde
 Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 389251	
Projeto de Pesquisa ESTUDO PROSPECTIVO DE PARÂMETROS CLÍNICOS PERIODONTAIS E PERIPLANTÁRIOS: UM FOLLOW-UP DE 3 ANOS					
Área de Conhecimento EHE - Ciências da Saúde - L.E.C. - Odontologia - Dent				Grupo B	Mus Epidemiológico
Área Temática Específica				Tipo Não se Aplica	
Tópicos PERIODONTITE PERIPLANTAR; MICROBIOPERIPLANTAR; EPIDEMIOLOGIA					
Estatísticas da Pesquisa					
Nº de Subjetos no Centro 212	Total Brasil 212	Nº de Subjetos Total 212	Grupos Especiais		
Proceder NÃO	Medicamentos NV / NÃO NÃO	Vínculo NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Terço de Medição Biológica NÃO	
Pesquisador Responsável					
Pesquisador Responsável ROSEMEIRO DE OLIVEIRA COSTA		CPF 067.870.048-34		Identidade M-0720105	
Área de Especialização PERIODONTIA		Mestre Título ODONTOL		Nacionalidade BRAS	
Endereço RUA TRISTE - 323		Bairro SANTO JUANES		Cidade SÉLIO HORIZONTE - MG	
Código Postal 35340-430	Telefone (31)32942488 / (31)34613300	Fax (31)32942488	E-mail roscosta@ufmg.br		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Constatando a validade da pesquisa e as boas condições acadêmicas para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados conforme as normas vigentes.					
Assumo as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.					
Data _____		Assinatura 			
Instituição Promotora					
Nome Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG		CNPJ 17.217.803/0001-06		Nacionalidade Nacional	
Unidade/Cidade Faculdade de Odontologia		Participação Coorçadora NÃO		Projeto Multicêntrico NÃO	
Endereço Av. Presidente Antônio Carlos, 6.627		Bairro Pampulha		Cidade São Leopoldo - MG	
Código Postal 31270-900	Telefone (51) 34614000	Fax (51) 34614000	E-mail esad@ufmg.br		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e assumo as responsabilidades científicas e éticas inerentes a este projeto, sob as condições estabelecidas no protocolo.					
Assumo as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.					
Nome: <u>ROSEMEIRO DE OLIVEIRA COSTA</u>		Assinatura 			
Data: <u>24.11.2010</u>		Assinatura 			

O Projeto deverá ser entregue no CEP em 48 (48) dias a partir de 23/11/2010. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.

03/10/2010

IMPRIMIR

Anexo 3 – Registro PROSPERO

Review title and timescale

1 Review title

Give the working title of the review. This must be in English. Ideally it should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problem being addressed in the review.

Does periodontitis increases the risk for development of peri-implantitis? A systematic review

2 Original language title

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

3 Anticipated or actual start date

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.

20/11/2013

4 Anticipated completion date

Give the date by which the review is expected to be completed.

18/12/2015

5 Stage of review at time of this submission

Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant boxes. Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. This field should be updated when any amendments are made to a published record.

The review has not yet x
started

Review stage

StartedCompleted

Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	No
Risk of bias (quality) assessment	Yes	No
Data analysis	Yes	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

6 Named contact

The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.

Mr Sergio Ferreira

7 Named contact email

Enter the electronic mail address of the named contact.

sergio@implantare.com.br

8 Named contact address

Enter the full postal address for the named contact.

Av. Contorno 4849 - 4th floor, Belo Horizonte - MG - Brazil

9 Named contact phone number

Enter the telephone number for the named contact, including international dialing code.

55 31 986239548

Review team details

10 Organisational affiliation of the review

Full title of the organisational affiliations for this review, and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

UFMG

Website address:

<http://www.odonto.ufmg.br/>

11 Review team members and their organisational affiliations

Give the title, first name and last name of all members of the team working directly on the review. Give the organisational affiliations of each member of the review team.

Title	First name	Last name	Affiliation
Mrs	Barbara	Albuquerque	
Mr	Sergio	Ferreira	
Mr	Sergio	Amaral	
Ms	Thais	Vieira	

12 Funding sources/sponsors

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed should be included.

UFMG - Federal University of Minas Gerais

13 Conflicts of interest

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

Are there any actual or potential conflicts of interest?

None known

14 Collaborators

Give the name, affiliation and role of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Title	First name	Last name	Organisation details
Mr	Fernando	Costa	
Miss	Carolina	Martins	

Review methods

15 Review question(s)

State the question(s) to be addressed / review objectives. Please complete a separate box for each question.

Do periodontitis patients have a higher risk of developing peri-implantitis?

16 Searches

Give details of the sources to be searched, and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.

Language restrictions: English

17 URL to search strategy

If you have one, give the link to your search strategy here. Alternatively you can e-mail this to PROSPERO and we will store and link to it.

I give permission for this file to be made publicly available

No

18 Condition or domain being studied

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.

Peri-implantitis, infection on implants with bleeding on probing and increased peri-implant probing depth.

19 Participants/population

Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria: cross-sectional studies, transversal studies, longitudinal studies, clinical trials, controlled clinical trials, randomized clinical trials, individuals diagnosed with peri-implantitis with clear clinical parameters.

Exclusion criteria: Case reports, case series, animals studies, peri-implantitis diagnose only with radiografic exams

20 Intervention(s), exposure(s)

Give full and clear descriptions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed

Exposure; individuals with periodontitis

21 Comparator(s)/control

Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group).

Healthy periodontal individuals

22 Types of study to be included initially

Give details of the study designs to be included in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, this should be stated.

Cross-sectional studies, transversal studies, longitudinal studies, clinical trials, controlled clinical trials, randomized clinical trials, individuals diagnosed with peri-implantitis.

23 Context

Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.

24 Primary outcome(s)

Give the most important outcomes.

peri-implantitis

Give information on timing and effect measures, as appropriate.

peri-implant probing depth, bleeding on probing

25 Secondary outcomes

List any additional outcomes that will be addressed. If there are no secondary outcomes enter None.

none

Give information on timing and effect measures, as appropriate.

26 Data extraction, (selection and coding)

Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.

27 Risk of bias (quality) assessment

State whether and how risk of bias will be assessed, how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.

The Newcastle - Ottawa quality assessment scale will be used.

28 Strategy for data synthesis

Give the planned general approach to be used, for example whether the data to be used will be aggregate or at the level of individual participants, and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. Where appropriate a brief outline of analytic approach should be given.

We anticipate that there will be limited scope for meta-analysis because of the range of different outcomes measured across the small number of existing trials.

29 Analysis of subgroups or subsets

Give any planned exploration of subgroups or subsets within the review. 'None planned' is a valid response if no subgroup analyses are planned.

None planned

Review general information

30 Type of review

Select the type of review from the drop down list.

Epidemiologic

31 Language

Select the language(s) in which the review is being written and will be made available, from the drop down list. Use the control key to select more than one language.

English, Italian, Portuguese-Brazil, Portuguese-Local, Spanish

Will a summary/abstract be made available in English?

Yes

32 Country

Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved. Use the control key to select more than one country.

Brazil

33 Other registration details

Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered together with any unique identification number assigned. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here.

34 Reference and/or URL for published protocol

Give the citation for the published protocol, if there is one.

Give the link to the published protocol, if there is one. This may be to an external site or to a protocol deposited with CRD in pdf format.

I give permission for this file to be made publicly available

No

35 Dissemination plans

Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.

The paper will be submitted to a leading journal in this field. Furthermore, should the findings of the review warrant a change in practice, a one page summary report will be prepared and sent to lead clinicians and healthcare professionals in the National Health Service.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

36 Keywords

Give words or phrases that best describe the review. (One word per box, create a new box for each term)

37 Details of any existing review of the same topic by the same authors

Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.

None.

38 Current review status

Review status should be updated when the review is completed and when it is published.

Ongoing

39 Any additional information

Provide any further information the review team consider relevant to the registration of the review.