

**THIAGO RAMOS REIS REINA**

**Impacto do tratamento não-cirúrgico da periimplantite nos níveis de  
hemoglobina glicada em pacientes portadores de diabetes tipo 2:  
uma revisão sistemática**

São Paulo

2022



**THIAGO RAMOS REIS REINA**

**Impacto do tratamento não-cirúrgico da periimplantite nos níveis de hemoglobina glicada em pacientes portadores de diabetes tipo 2: uma revisão sistemática**

**Versão Corrigida**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, para obter o título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Periodontia

Orientador: Prof. Dr. Giuseppe Alexandre Romito

São Paulo

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação  
Serviço de Documentação Odontológica  
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

---

Reina, Thiago Ramos Reis.

Impacto do tratamento não-cirúrgico da periimplantite nos níveis de hemoglobina glicada em pacientes de diabetes tipo 2: uma revisão sistemática / Thiago Ramos Reis Reina; orientador Giuseppe Alexandre Romito. -- São Paulo, 2022.

67 p. : fig., tab. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de concentração: Periodontia. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Periimplantite. 2. Diabetes mellitus. 3. Hemoglobina glicada. I. Romito, Giuseppe Alexandre. II. Título.

Reina TRR. Impacto do tratamento não-cirúrgico da periimplantite nos níveis de hemoglobina glicada em pacientes portadores de diabetes tipo 2: uma revisão sistemática. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 07/12/2022

### **Banca Examinadora**

Prof(a). Dr(a). Cláudio Mendes Pannuti

Instituição: Universidade de São Paulo Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Alexandre Hugo Llanos

Instituição: Universidade de São Paulo Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Cássio Volponi Carvalho

Instituição: Externo Julgamento: Aprovado



Dedico esse trabalho à minha mãe, **ROSANGELA APARECIDA RAMOS**, minha grande parceira. Agradeço por me incentivar e dar tanto amor e carinho. Obrigado por ser a mãe mais carinhosa do mundo, sem você nada disso seria possível.

Ao meu pai **LEONEL REINA JUNIOR** (*in memoriam*), por sempre me incentivar, apoiar e me dar amor. Foi e sempre será o maior amigo que tive na minha vida.

A minha esposa **TAIS GALVÃO BARBOSA DORETO**, minha grande companheira nessa trajetória, sempre me dando força e me incentivando a conquistar os meus objetivos. Agradeço por todo amor, companheirismo e compreensão nessa fase tão importante da minha vida.

A minha tia **JANICE APARECIDA REINA LOTUFO**, por sempre acreditar no meu potencial e me dar muito amor e carinho.

Ao meu tio **ROBERTO FRAGA MOREIRA LOTUFO** (*in memoriam*), por me inspirar na vida pessoal e profissional. Será eterno nos corações de quem conviveu com esse querido amigo.

Aos meus irmãos, **GUSTAVO RAMOS DE FARIA SILVA** e **NATHÁLIA MARIA ROMANO REINA**, vocês são muito queridos e especiais, obrigado por todo amor e apoio.





## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que estiveram envolvidos nesse trabalho de maneira direta ou indireta.

Ao meu querido orientador, Prof. Tit. **GIUSEPPE ALEXANDRE ROMITO**, por ter aberto as portas da Universidade de São Paulo para mim. Agradeço seu auxílio, carinho, paciência e dedicação com a sua equipe. As suas orientações fizeram com que eu pudesse evoluir muito profissionalmente e na vida pessoal.

Aos meus queridos amigos, **CARLOS GUILLHERMO BENITEZ, GUILHERME DA COSTA, MARCELO FONSECA, GUILHERME CASTRO LIMA SILVA DO AMARAL, MOHAMED HASSAN e HERBERT HORIUTI SOARES**. Sem vocês a minha experiência na vida acadêmica não seria a mesma. A parceria que fizemos nesses anos de USP, ficará para sempre guardada em meu coração.

A todos os professores que fizeram parte da minha formação: **CLÁUDIO MENDES PANNUTI, CRISTINA CUNHA VILLAR, JOÃO BATISTA CÉSAR NETO, LUCIANA SARAIVA e MARINELLA HOLZHAUSEN CALDEIRA**. As experiências adquiridas nesses anos de USP, ficarão para sempre na minha memória e em meu coração.

A **MARILIA CAMARGO GOMES**, que é uma pessoa excepcional. Sempre me apoiou e incentivou muito durante essa jornada. Sem você a minha história na FOUSP não teria sido a mesma.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (**CAPES**) – Código de Financiamento 001.



## RESUMO

Reina TRR. Impacto do tratamento não-cirúrgico da periimplantite nos níveis de hemoglobina glicada em pacientes portadores de diabetes tipo 2: uma revisão sistemática [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2022. Versão Corrigida.

Esta revisão teve como objetivo avaliar o impacto do tratamento periimplantar na redução dos níveis de HbA1c em pacientes diabéticos tipo 2. Foram incluídos dois ensaios clínicos randomizados e um estudo de intervenção não randomizado. As bases de dados Pubmed, Web of Science, Scopus e Embase foram pesquisadas para busca de artigos publicados até junho de 2022. Foi realizada a análise do risco de viés dos estudos. Dos 278 artigos potencialmente relevantes, 2 ensaios clínicos randomizados e 1 estudo de intervenção não randomizado que avaliaram o tratamento periimplantar através de debridamento mecânico e debridamento mecânico utilizando terapia fotodinâmica como terapia adjunta foram incluídos. Em nenhum dos estudos, houve redução significativa nos níveis de HbA1c em pacientes diabéticos após o tratamento da periimplantite nos grupos controle, somente em um estudo houve redução dos níveis de HbA1c após o tratamento. Nenhum dos estudos incluídos apresentou baixo risco de viés. Os resultados dessa revisão não permitem concluir que a realização do tratamento da periimplantar em pacientes diabéticos tipo 2 diminui os níveis de HbA1c.

Palavras-chave: Periimplantite. Diabetes mellitus. Hemoglobina glicada.



## ABSTRACT

Reina TRR. Impact of the no-surgical treatment of the periimplantitis on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes: a systematic review [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2022. Versão Corrigida.

This review aimed to assess the impact of peri-implant treatment in reducing HbA1c levels in type 2 diabetic patients. Two randomized controlled trials and one non-randomized intervention study were included. The Pubmed, Web of Science, Scopus and Embase databases were searched for articles published until June 2022. A risk of bias analysis was performed. Of the 278 potentially relevant articles, 2 randomized controlled trials and 1 non-randomized intervention study that evaluated peri-implant treatment through mechanical debridement and mechanical debridement using photodynamic therapy as adjunctive therapy were included. In none of the studies, there was a significant reduction in the levels of HbA1c in diabetic patients after the treatment of peri-implantitis in the control groups, only in one study there was a reduction in the levels of HbA1c after the treatment. None of the included studies had a low risk of bias. The results of this systematic review do not allow us to conclude that peri-implantitis treatment in type 2 diabetic patients decreases HbA1c levels.

Keywords: Peri-implantitis. Diabetes mellitus. Glycosylated Hemoglobin.



## LISTA DE ABREVIATURAS

DM	Diabetes mellitus
DP	Doença periodontal
FS	Fotossensibilizador
HbA1C	Hemoglobina glicada
PI	Periimplantite
PS	Profundidade de sondagem
SS	Sangramento à sondagem
TFD	Terapia Fotodinâmica





## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	17
2	REVISÃO DE LITERATURA .....	19
3	PROPOSIÇÃO .....	29
4	MATERIAL E MÉTODOS .....	31
5	RESULTADOS.....	35
6	ANÁLISE EXPLORATÓRIA .....	47
7	DISCUSSÃO .....	49
8	CONCLUSÃO .....	53
	REFERÊNCIAS.....	55



## 1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal e a diabetes são doenças crônicas que apresentam alta prevalência no mundo e podem comprometer a qualidade de vida dos indivíduos afetados pelas doenças.<sup>1</sup> A diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica, caracterizada pela diminuição da secreção de insulina, diminuição da ação da insulina, ou uma junção destes fatores.<sup>2</sup> Existem dois tipos de diabetes, a DM tipo 1, uma doença autoimune que destrói irreversivelmente as células  $\beta$  produtoras de insulina nas ilhotas pancreáticas de Langerhans. Essa perda progressiva da capacidade de secreção de insulina pode levar a hiperglicemia.<sup>3</sup> A DM tipo 2 pode estar relacionada ao excesso de peso corporal e quantidade de exercício físico insuficiente.<sup>4,5</sup> É uma doença considerada complexa e influenciada por diversos indicadores de risco, sendo alguns considerados não modificáveis, como idade e a genética. Outros fatores podem ser considerados modificáveis, tais como alteração no estilo de vida por meio da realização de uma dieta saudável e exercícios regulares.<sup>6</sup> Em 2021, cerca de 536 milhões de pessoas apresentavam DM, com expectativa de aumento substancial até o ano de 2045, com cerca de 783 milhões de pessoas apresentando a doença.<sup>7</sup>

A doença periodontal (DP) é uma das condições inflamatórias mais comuns no mundo. A doença responsável por destruir os tecidos de sustentação do periodonto, a periodontite, afeta cerca de 50% dos adultos e 60% dos adultos com mais de 65 anos, com sua forma mais severa impactando 10-15% da população.<sup>8</sup>

A associação entre DM e a periodontite vem sendo reportada na literatura desde os anos 60.<sup>9</sup> A plausibilidade biológica que relaciona as duas doenças é baseada em mecanismos imuno-inflamatórios, tais como, a ativação crônica do sistema imunológico, que resulta no aumento dos níveis de leucócitos e marcadores pró-inflamatórios em pacientes diabéticos descompensados.<sup>10</sup> A inflamação sistêmica crônica pode causar alteração na fisiologia do periodonto e causar sua degradação.<sup>11</sup> A hiperglicemia provocada pela diabetes descompensada foi associada com a alteração da microvasculatura sistêmica e gengival, o que pode acarretar num aumento do processo inflamatório dos tecidos periodontais.<sup>12</sup>

Estudos demonstraram a associação entre as duas doenças através de estudos em humanos<sup>13-15</sup> e animais.<sup>16</sup>

Assim como na DP, a doença periimplantar leva a perda dos tecidos de sustentação, porém ao redor de implantes.<sup>17</sup> A etiologia da PI e as suas características clínicas são similares às da DP: formação de biofilme na superfície do implante, que ao interagir com o tecido circundante do hospedeiro, pode levar à destruição do tecido ósseo de suporte.<sup>18</sup> Alguns estudos já demonstraram a associação entre histórico de periodontite e desenvolvimento de PI,<sup>19-21</sup> outros, apresentaram um aumento do risco de PI e perda de implantes em pacientes comprometidos periodontalmente.<sup>22-25</sup> A prevalência de PI pode variar de 6% a 54% em implantes em um período de 5 a 10 anos de acompanhamento<sup>26</sup> e a DM foi considerada um indicador de risco para o desenvolvimento de PI, com pacientes diabéticos apresentando 2,5 vezes mais chance de desenvolver PI em comparação com indivíduos sem DM.<sup>27</sup> A hipótese de que a diabetes mellitus pode estar associada com o aumento do risco da periimplantite (PI) já foi levantada na literatura através de uma revisão sistemática.<sup>28</sup> Apesar disso, poucos são os estudos que avaliaram a informação publicada testando a hipótese de que o tratamento da PI pode ajudar no controle glicêmico de pacientes diabéticos.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 TRATAMENTO DA PERIODONTITE E CONTROLE DA HEMOGLOBINA GLICADA

A DM é uma condição crônica que compõe um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por deficiências na produção de insulina, ação da insulina, ou ambas, levando ao metabolismo anormal da glicose.<sup>2</sup> O resultado do metabolismo anormal da glicose é caracterizado pela hiperglicemia que caracteriza os dois tipos principais de diabetes (tipo 1 e tipo 2) e está associada a uma série de complicações agudas e crônicas que podem afetar inclusive os tecidos periodontais.<sup>3</sup>

O controle glicêmico é uma questão fundamental no cuidado de pessoas com DM, houve uma associação de que a cada 1% de redução na hemoglobina glicada ocorre redução do risco relativo de 21% para qualquer desfecho relacionado a DM, 21% para óbitos, 14% para infarto do miocárdio e 37% para complicações microvasculares,<sup>29</sup> além disso, a DM mal controlada pode ser um indicador de risco para o desenvolvimento da doença periodontal.<sup>30-32</sup>

Em 1960, um estudo clínico demonstrou pela primeira vez a associação entre DM e DP. Os pacientes foram submetidos a tratamentos periodontais não-cirúrgicos e cirúrgicos e 7 de 9 pacientes com DM e DP apresentaram redução significativa na quantidade de insulina necessária para manter níveis de glicose aceitáveis.<sup>33</sup> Em outro ensaio clínico randomizado<sup>15</sup> 264 pacientes diabéticos e portadores de DP moderada a severa foram alocados em dois grupos, no grupo teste os pacientes receberiam tratamento periodontal não-cirúrgico com raspagem e alisamento radicular e tratamento cirúrgico quando necessário, e no grupo controle apenas raspagem supra gengival. Doze meses após o início do tratamento o grupo teste apresentou uma redução estatisticamente significativa nos níveis de HbA1c (0.6%) quando comparado com o grupo controle.

Após uma das primeiras revisões sistemáticas de ensaios clínicos de pacientes com periodontite e diabetes,<sup>34</sup> uma série de revisões sistemáticas foram publicadas<sup>35-47</sup> e na grande maioria dos estudos a terapia periodontal pareceu promover um efeito estatisticamente significativo na redução dos níveis de HbA1c. Esses dados corroboram com a última revisão sistemática da Cochrane sobre o tema,<sup>48</sup> onde concluiu-se que após o tratamento da DP pode ocorrer a redução no nível de HbA1C em cerca de 0.4-0.5%, porém as evidências relacionadas a duração desse efeito ainda são limitadas.

Assim como na DP, a doença periimplantar pode levar à perda dos tecidos de sustentação, porém ao redor de implantes.<sup>17</sup> Apesar de serem doenças distintas as características das doenças apresentam similaridades.<sup>18</sup> Possuir DP foi citado na literatura como indicador de risco para o desenvolvimento da PI e perda de implantes.<sup>19-21</sup> Além disso, a DM que é um indicador de risco para a periodontite também foi apresentada como um indicador de risco para o desenvolvimento da periimplantite apresentando 2,5 vezes mais chance de desenvolvimento da doença.<sup>27</sup> Devido à similaridade das doenças foram propostos na literatura tratamentos similares aos da periodontite para a periimplantite.

## 2.2 TRATAMENTO DA DOENÇA PERIIMPLANTAR

A mucosite periimplantar é uma condição inflamatória dos tecidos moles que circundam os implantes e está associada ao acúmulo de biofilme. A mucosite periimplantar pode ser uma condição considerada reversível.<sup>49,50</sup> A mucosite se caracteriza pelo sangramento à sondagem (SS) ao redor de implantes, sem a perda do tecido ósseo. Além disso, a mucosa periimplantar pode apresentar como sinais clínicos eritema, edema e aumento da profundidade de sondagem (PS) quando comparada a medições anteriores.<sup>51</sup>

A periimplantite é uma condição patológica associada ao biofilme e é caracterizada pela presença de inflamação no tecido periimplantar e progressiva perda óssea.<sup>52</sup> Os sinais clínicos frequentemente observados na periimplantite são: sangramento à sondagem, perda óssea radiográfica, edema, eritema e profundidade de sondagem >6mm.<sup>52,53</sup>

O tratamento da doença periimplantar assim como o tratamento da doença periodontal pode ser dividido em tratamento não-cirúrgico e cirúrgico. O tratamento não-cirúrgico é mais indicado quando a doença é diagnosticada em um estágio inicial e deve ser sempre o primeiro estágio de tratamento da doença, sendo considerado sucesso no tratamento: a) profundidade de sondagem  $\leq 5$ mm, b) ausência de sangramento ou supuração à sondagem c) ausência de perda óssea radiográfica adicional.<sup>54</sup>

Nos casos de periimplantite moderada a avançada ou após o tratamento não-cirúrgico não resultar na melhora dos parâmetros clínicos periimplantares, pode ser necessário a realização de intervenção cirúrgica. O processo cirúrgico tem como finalidade facilitar o acesso à superfície do implante para realização da raspagem e descontaminação da superfície, visando a resolução da inflamação.<sup>55</sup>

Várias são as abordagens encontradas na literatura no que se refere ao tratamento da periimplantite.

### 2.3 TRATAMENTO NÃO-CIRÚRGICO DA PERIIMPLANTITE

O tratamento da periimplantite não possui ainda um padrão de tratamento definido.<sup>56</sup> Fatores como o tamanho da perda óssea, tipo de tratamento da superfície do implante e a macrogeometria do implante, dificultam a padronização dos estudos e a realização de um protocolo único para o tratamento. Apesar disso, uma série de tratamentos foram propostos para a terapia não-cirúrgica, indicada para casos de periimplantite com perda óssea em estágio inicial.

### 2.3.1 Tratamento não-cirúrgico com irradiação à laser

A irradiação com o laser Er:YAG (dopado com érbio: ítrio, alumínio e granada) é o tipo de laser mais estudado no tratamento da periimplantite, o seu comprimento de onda de 2940 nm é absorvido pela água permitindo a remoção de substâncias não mineralizadas e biofilmes mineralizados sem danificar a superfície do implante.<sup>57</sup>

Em um ensaio clínico randomizado foi comparado o laser Er:YAG como monoterapia e o debridamento mecânico com curetas plásticas e irrigação com clorexidina no tratamento da periimplantite. Nos acompanhamentos de 3 e 6 meses, o tratamento com laser Er:YAG como monoterapia demonstrou melhores médias na redução do sangramento à sondagem do que o debridamento e clorexidina, no entanto, no acompanhamento de 12 meses ambos os grupos apresentaram aumento no sangramento, que foi mais pronunciado em sítios com sondagem inicial >7mm. Como conclusão, foi citado que a irradiação de laser Er:YAG não demonstrou benefícios adicionais em termos de resolução da doença quando comparado com o debridamento mecânico sozinho.<sup>58</sup>

### 2.3.2 Tratamento não-cirúrgico com pó de glicina

O tratamento de polimento por meio de ar pressurizado associado a pó de glicina foi pouco estudado na terapia não-cirúrgica para tratamento da periimplantite.<sup>59-62</sup> Em um ensaio clínico randomizado em que os pacientes incluídos apresentavam sinais de periimplantite inicial à moderada (PS  $\geq$ 4mm, SS e perda óssea radiográfica  $\leq$ 30% comparada com a radiografia pós instalação dos implantes), os pacientes passaram por um programa de orientação de higiene oral e polimento antes do tratamento. O grupo teste no qual foi realizado o tratamento com pó de glicina foi comparado com a instrumentação manual e irrigação com clorexidina. No acompanhamento de 6 meses, ambos os grupos apresentaram melhoras no nível clínico de inserção e o grupo teste apresentou maior redução no sangramento à sondagem do que o grupo controle.<sup>60</sup> Em outro estudo com o mesmo protocolo e



acompanhamento de 12 meses, o único parâmetro que apresentou diferença estatística entre os grupos foi o índice de sangramento à sondagem, que favoreceu o grupo teste.<sup>62</sup> Foi apresentado em uma meta-análise, que o tratamento da periimplantite com polimento a ar e pó de glicina para remoção de biofilme supra-gengival e sub-gengival promoveu uma média de redução maior de SS do que o tratamento mecânico com ou sem clorexidina, ou quando comparado com o laser de Er:YAG.<sup>63</sup> No entanto, como a resolução completa da doença é raramente obtida após o tratamento, um acompanhamento rigoroso é essencial para determinar a necessidade de tratamento adicional.<sup>64</sup>

### **2.3.3 Tratamento não-cirúrgico com terapia fotodinâmica**

As técnicas de terapia fotodinâmica antimicrobiana surgiram acidentalmente no início do século 20,<sup>65</sup> quando foi observado que os protozoários *Paramecium* spp. corados com o corante fluorescente seletivo de ácido nucleico, o laranja de acridina, e morreram após a exposição a essa luz brilhante.<sup>66</sup> Os lasers de baixa intensidade foram utilizados em conjunto com fotossensibilizantes nas últimas décadas para ativar agentes tópicos fotossensibilizantes para reduzir ou eliminar bactérias periodontopatogênicas como adjuvante ao tratamento mecânico de pacientes com PE.<sup>67</sup> O uso da TFD envolve o uso de um fotossensibilizador (FS) combinado com uma luz visível do comprimento de onda para corresponder ao espectro de ação do FS.<sup>68</sup>

Um estudo clínico randomizado<sup>69</sup> no qual foram avaliados os parâmetros clínicos periodontais, os pacientes do grupo controle foram submetidos ao tratamento da periimplantite com pó de glicina para remover o biofilme supra-gengival e curetas de carbono na região sub-gengival. O grupo teste utilizou o mesmo protocolo, porém adicionando a terapia fotodinâmica com azul metileno. Após o tratamento, os pacientes do grupo teste apresentaram melhoras graduais em 6 a 24 semanas nos parâmetros clínicos como profundidade de sondagem (PS), índice de placa (IP) e SS. Os pacientes do grupo controle também apresentaram melhora, mas não houve remissão completa da doença em todos os pacientes. Apesar da melhora nos

parâmetros clínicos o estudo não reportou dados de diferença estatística entre os grupos.

Embora a aplicação da TFD tenha sido abordada como uma terapia adjuvante para o tratamento da periimplantite, uma revisão recente relatou resultados inconclusivos sobre a sua utilização apenas para o debridamento mecânico.<sup>70</sup>

## 2.4 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA PERIIMPLANTITE

Assim como no tratamento da periodontite, o tratamento da periimplantite deve seguir uma estratégia gradual onde o primeiro estágio deve ser sempre o tratamento não-cirúrgico no manejo da doença. Apesar disso, em casos de periimplantite moderada a severa a abordagem não-cirúrgica parece não ser suficiente para resolução da doença.<sup>58</sup> Quando os sinais clínicos da doença periimplantar permanecem após essa abordagem, a terapia cirúrgica pode ser adotada. O objetivo da terapia cirúrgica é obter acesso à superfície do implante para realizar um adequado debridamento e descontaminação da superfície, visando regressão dos sinais inflamatórios.<sup>18</sup>

Uma série de tratamentos foram sugeridos na literatura para o tratamento cirúrgico da periimplantite, entre eles estão: descontaminação da superfície do implante, procedimentos para remoção e eliminação de bolsa e procedimentos reconstrutivos.

### 2.4.1 Descontaminação da superfície do implante

A descontaminação da superfície do implante é considerada um grande desafio na periimplantite e parece estar associado com o tipo de modificação da superfície.

Em um ensaio clínico<sup>71</sup> o acesso cirúrgico à superfície do implante foi realizado com a finalidade de remoção do tecido de granulação e descontaminação da

superfície. Após a remoção do tecido de granulação houve uma abundante irrigação com solução salina estéril e fricção mecânica com gaze sem a realização de implantoplastia. Após o tratamento os pacientes foram submetidos a uma terapia antimicrobiana e fizeram o uso de uma associação de amoxicilina 500mg e metronidazol 400mg por 7 dias, 3 vezes ao dia e bochechos com clorexidina 0,12% por 4 semanas. Após 12 meses, 92% dos implantes mantiveram os níveis das cristas ósseas ou ganho ósseo. Esses pacientes foram submetidos à terapia de suporte por 5 anos, onde outro estudo foi publicado com a finalidade de analisar a taxa de sobrevivência dos implantes. Os critérios sucesso foram: ausência de bolsa com profundidade de sondagem menor ou igual a 5mm, ausência de sangramento à sondagem e avaliação da perda óssea periimplantar. Após 5 anos, 63% dos pacientes apresentaram sucesso no tratamento. A completa resolução da periimplantite foi definida pela ausência de sangramento em todos os sítios e foi atingida em 42% dos implantes.<sup>51</sup> Entretanto, o mesmo não aconteceu quando foi comparada a administração de clorexidina 0,2% no sítio cirúrgico. Ao comparar o uso do antisséptico com a solução salina estéril os resultados mostraram que não houve diferença entre os grupos em um período de 1 ano.<sup>72,73</sup>

O tratamento da periimplantite associado à terapia ressectiva, que consiste na remoção das espiras do implante (implantoplastia) e posterior polimento, tem como finalidade a descontaminação da superfície. Um ensaio clínico onde foi realizada a implantoplastia em implantes com superfície modificada por TPS (titanium plasma-sprayed), foi observado que não houve perda óssea marginal após 3 anos ao analisar as radiografias periapicais.<sup>74</sup>

A característica da superfície do implante é um fator que influencia no resultado relacionado à descontaminação da superfície. Em um estudo com 24 pacientes com periimplantite em implantes com superfície rugosa de TPS ou moderadamente rugosa SLA (sandblasted large-grit acid-etched), demonstrou que a melhora da PS e SS foi maior em implantes SLA com superfície moderadamente rugosas. Além disso, os implantes (TPS) com superfícies rugosas apresentaram maior recorrência da doença em um período de 7 anos após o tratamento cirúrgico.<sup>75</sup>

### 2.4.2 Procedimentos para redução de bolsa

Assim como no tratamento da periodontite os defeitos ósseos angulares ao redor dos implantes com periimplantite podem ser tratados com a eliminação ou redução de bolsa e procedimentos reconstrutivos. O tratamento de redução ou eliminação de bolsa foi analisado em diversos estudos pré-clínicos.<sup>76-78</sup> Em um deles, foram obtidas biópsias e radiografias periapicais onde foi observada a completa resolução da inflamação e a formação substancial de neoformação óssea.<sup>76</sup> Outros estudos demonstraram radiograficamente que o preenchimento do tecido ósseo e a resolução da inflamação estavam diretamente ligados ao tipo de superfície do implante.<sup>77,78</sup>

Em um ensaio clínico randomizado com acompanhamento de 3 anos,<sup>79</sup> 100 pacientes foram submetidos à cirurgia de redução de bolsa e divididos em 4 grupos. O grupo 1 foi submetido a terapia de redução de bolsa associado ao tratamento mecânico da superfície do implante, descontaminação com clorexidina 0,2% e antibioticoterapia com amoxicilina 750mg 2 vezes ao dia, no grupo 2 redução de bolsa, tratamento mecânico da superfície do implante e descontaminação com soro estéril, grupo 3 redução de bolsa associada ao tratamento mecânico da superfície do implante associado à um agente antisséptico e sem antibióticos, e grupo 4 redução de bolsa associado ao tratamento mecânico com soro estéril e sem antibióticos. No geral, os autores observaram redução na PS e SS e manutenção dos níveis ósseos com resultados significativamente melhores em implantes com superfície lisa do que em implantes com superfície modificada. Em relação ao uso de antibióticos, foi relatado que o benefício foi limitado ao primeiro ano e associado a implantes de superfície tratada, esse benefício não foi observado em implantes com superfície lisa.<sup>80</sup> Em uma revisão sistemática foi observada a recorrência da doença após o primeiro ano após o tratamento em 17% dos implantes com superfície lisa, enquanto para os de superfície modificada foi de 52%.<sup>81</sup>

### 2.4.3 Procedimentos reconstrutivos

Além do principal objetivo do tratamento da periimplantite, que é a resolução da inflamação e a prevenção de perdas ósseas futuras, um objetivo adicional pode ser atingido ao realizar uma abordagem reconstrutiva para restaurar o dano causado pela doença. Além disso, pode ser incluído como um importante resultado desejado a preservação dos tecidos moles ao redor do implante. Outro desfecho relacionado à terapia reconstrutiva é a reosseointegração, que pode ser definida como nova formação óssea e a nova osseointegração da porção do implante afetada pela perda óssea.<sup>82</sup> A reosseointegração foi estudada em diversos estudos pré-clínicos.<sup>83-86</sup> Em um dos estudos a periimplantite foi induzida em 6 cachorros da raça labrador, que foram submetidos ao tratamento cirúrgico e tratamento mecânico com curetas e bolinhas de algodão embebidas em soro estéril, além de terapias de reconstrução óssea. Na análise radiográfica foi observado o completo preenchimento ósseo nos defeitos ao redor dos implantes e na análise histológica após a terapia reconstrutiva, foi revelada a reosseointegração. A frequência de sítios demonstrando reosseointegração variou de acordo com a superfície do implante, onde 96% dos implantes com superfícies lisas apresentaram reosseointegração, enquanto em superfícies rugosas 54% apresentaram reosseointegração.<sup>86</sup>

A evidência de sucesso no uso de diferentes técnicas para a reconstrução de defeitos periimplantares são limitadas na literatura devido ao fato de poucos números utilizarem grupos controles adequados. Dois estudos clínicos randomizados avaliando substitutos ósseos apresentaram melhores resultados radiográficos no grupo teste.<sup>87,88</sup> Em uma revisão sistemática, foi observado um preenchimento radiográfico adicional de 57% e ganho ósseo de 1.7mm nos procedimentos reconstrutivos, apesar disso, ainda não foi demonstrado em ensaios clínicos randomizados dados relacionados a PS e SS.<sup>81</sup> Em um ensaio clínico randomizado onde os pacientes foram tratados através da terapia reconstrutiva com enxerto ósseo de osso mineral bovino desproteínizado, os pacientes foram acompanhados por 7 anos. Foi demonstrado que a média de diminuição na PS foi de 3mm e houve melhora dos parâmetros clínicos.<sup>88</sup> Esses dados estão de acordo com uma revisão sistemática de 2019 que demonstrou que a média da redução da PS em 12 meses foi de 2.8mm.<sup>81</sup> Os fatores que parecem

influenciar no tratamento reconstutivo são baseados no tipo e qualidade da descontaminação da superfície,<sup>89</sup> configuração do defeito ósseo,<sup>90</sup> e as características da superfície do implante.<sup>88</sup>

### **3 PROPOSIÇÃO**

O objetivo dessa revisão sistemática foi avaliar a evidência sobre o potencial do tratamento não-cirúrgico da doença periimplantar na redução do nível de hemoglobina glicada em pacientes diabéticos tipo 2





## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática seguiu o guideline PRISMA (Page MJ, Moher D, Bossuyt P, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplar for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372:n169) e foi registrada na plataforma de Registro Prospectivo de Revisões Sistemáticas Internacional PROSPERO (que pode ser acessada através do código CRD42022352577).

### 4.1 PERGUNTA FOCADA

“O tratamento não-cirúrgico da doença periimplantar reduz o nível de hemoglobina glicada em pacientes diabéticos tipo 2?”

### 4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os estudos foram incluídos de acordo com os critérios PICOS:

P – Pacientes com diabetes tipo 2;

I – Pacientes que receberam terapia periimplantar associada a terapia adjunta;

C – Pacientes que receberam terapia periimplantar sem terapia adjunta;

O – Níveis de HbA1c;

S – Estudos clínicos randomizados e estudos longitudinais.

Foram incluídos nesta revisão:

1. Artigos originais publicados em inglês;

2. Estudos clínicos controlados;
3. Estudos que avaliaram de maneira longitudinal os parâmetros clínicos periimplantares, após o tratamento da periimplantite;
4. Estudos que avaliaram de maneira longitudinal os parâmetros de HbA1c, após o tratamento da periimplantite.

#### 4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Estudos sem pacientes diabéticos;
2. Estudos sem tratamento de periimplantite;
3. Estudos que não fossem na língua inglesa;
4. Estudos com pacientes <18 anos.

#### 4.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foram realizadas buscas de artigos relevantes publicados nas seguintes quatro bases de dados eletrônicas: PubMed, Scopus, Embase e Web of Science em abril de 2022, sendo todos artigos originais publicados em inglês. Os termos selecionados de descritores de ciências da saúde (DeCS) foram combinados com operadores booleanos nas seguintes estratégias de busca:

Quadro 4.1 – Estratégia de busca

<b>Pubmed Search</b> (34 articles)	((("Glycated Hemoglobin A"[Mesh]) OR "Hyperglycemia"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus"[Mesh] AND "Peri-Implantitis"[Mesh] )
<b>Embase</b> (147 articles)	('diabetes mellitus'/exp OR 'diabetes mellitus' OR hyperglycemia OR 'glycosylated hemoglobin' OR 'hemoglobin a1c') AND 'periimplantitis'
<b>WEB OF SCIENCE</b> (73 articles)	DIABETES-MELLITUS (Tópico) and peri-implantitis (Tópico)

Fonte: O autor

#### 4.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a pesquisa ser realizada nas bases de dados eletrônicas, os artigos selecionados foram analisados por dois autores cegos e calibrados de maneira independente (TRR e GCLSA). Para isso, utilizou-se a ferramenta Rayyan<sup>91</sup> for systematic review (2016), para leitura de título e resumo seguindo o critério de elegibilidade. Estudos que estavam dentro dos critérios de inclusão ou que apresentaram informação insuficiente no título ou no resumo para se ter uma decisão clara foram selecionados para a leitura na íntegra. Por fim, cada artigo lido integralmente foi selecionado para a extração de dados.

Desacordos foram resolvidos por discussão e consenso. Em situações de permanência de desacordo, a decisão foi resolvida pela arbitragem de um terceiro revisor (GAR). A concordância entre os revisores foi avaliada pelo coeficiente Kappa e foi considerada satisfatória concordância acima 0,75.

#### 4.7 COLETA DE DADOS

Os seguintes dados foram extraídos dos estudos selecionados de maneira independente pelos dois revisores (MAH e GC): nome do primeiro autor, ano de publicação, tipo de estudo, número de pacientes do estudo, número de pacientes por grupo, média de idade e gênero dos pacientes em cada grupo, cálculo do tamanho da amostra, critérios de inclusão e exclusão, intervenções e duração da participação, desfechos e resultados principais. Os desacordos foram resolvidos por discussão e consenso. Nos casos em que o desacordo permaneceu, a decisão foi resolvida pela arbitragem de um terceiro revisor (GAR).

## 4.8 RISCO DE VIÉS

O risco de viés dos estudos que foram incluídos foi avaliado de maneira independente pelos dois revisores (MAH e GC), cegos para o nome dos autores e instituições. Os desacordos foram resolvidos por discussão e consenso. Quando o desacordo permaneceu, a decisão foi resolvida pela arbitragem de um terceiro revisor (GAR). Os estudos randomizados foram categorizados de acordo com a ferramenta para risco de viés da Cochrane para estudos randomizados (RoB2). O risco de viés de estudos de intervenção não randomizados será avaliado por meio da ferramenta Robins-I tool.

## 5 RESULTADOS

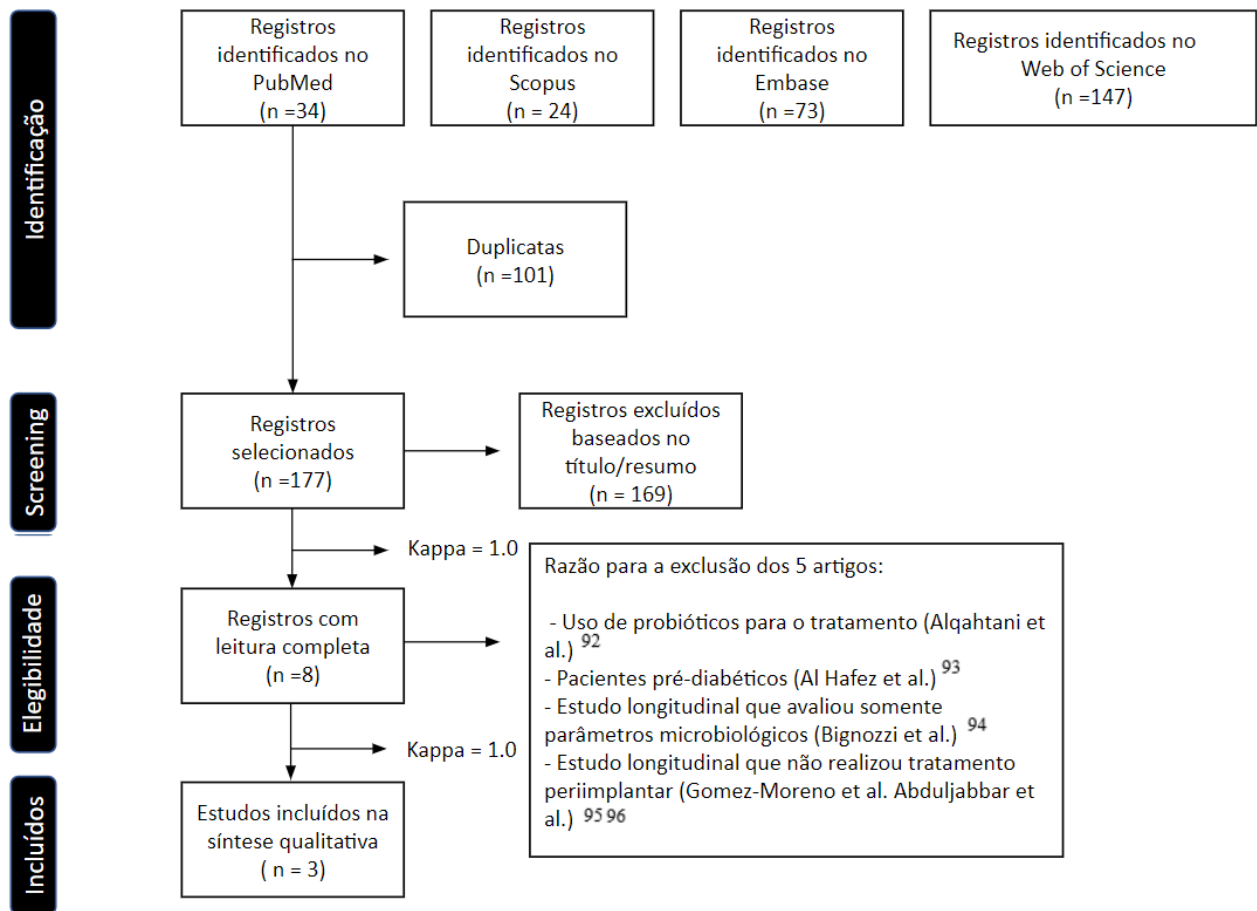
### 5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Na primeira fase do processo de seleção dos estudos, 278 artigos potencialmente relevantes foram encontrados nas bases de dados eletrônicas e na busca manual, porém 101 foram excluídos pois eram duplicatas. Após revisão de títulos ou resumos 169 foram excluídos. Os textos completos das 8 publicações restantes foram revisados. Após a leitura completa desses artigos, 5 estudos foram excluídos, pelos seguintes motivos:

- Uso de probióticos para o tratamento (Alqahtani et al.)<sup>92</sup>;
- Pacientes pré-diabéticos (Al Hafez et al.)<sup>93</sup>;
- Estudo longitudinal que avaliou somente parâmetros microbiológicos (Bignozzi et al.)<sup>94</sup>;
- Estudo longitudinal que não realizou tratamento periimplantar (Gomez-Moreno et al.)<sup>95</sup>. (Abduljabbar et al.)<sup>96</sup>;

Três estudos foram selecionados para a síntese qualitativa. (tabela 5.1)

Figura 5.1 – Diagrama dos estudos selecionados



Fonte: O autor

## 5.2 CARACTERÍSTICA DOS ESTUDOS

As características dos estudos incluídos são mostradas na Tabela 5.1. No total, 175 indivíduos foram incluídos. Em dois estudos o método de avaliação da HbA1c foi realizado através da coleta de sangue e análise pelo kit analisador de HbA1c (Quo-G13Test, EKF Diagnostics, Magdeburg, Alemanha).<sup>97,98</sup> No terceiro estudo incluído o método de análise da HbA1c foi através da coleta de sangue venoso e análise pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência (Bio-Rad Laboratories Inc., D-10TM, Hemoglobin Systems, Hercules, CA, EUA).<sup>99</sup>

Em um ensaio clínico randomizado incluído no estudo foi avaliada a eficácia o tratamento da periimplantite apenas em pacientes diabéticos com nível de HbA1c  $\geq 6,5$ .<sup>97</sup> O grupo teste utilizou na intervenção debridamento manual associado à terapia fotodinâmica com indocianina verde e no grupo controle os pacientes foram submetidos apenas à terapia manual. Os pacientes de ambos os grupos foram reavaliados em 3 e 6 meses tanto para análise dos parâmetros periimplantares, como para níveis de HbA1c. Outro ensaio clínico randomizado incluído no estudo avaliou pacientes diabéticos com nível de HbA1c  $\geq 6,5$  e presença de periimplantite.<sup>98</sup> Após a inclusão no estudo, todos os pacientes foram submetidos à uma sessão de debridamento manual. Os pacientes foram divididos em 3 grupos: grupo 1 recebeu uma única sessão de debridamento manual, o grupo 2 recebeu tratamento com terapia fotodinâmica adjunta ao tratamento manual e grupo 3 associou ao debridamento mecânico uma aplicação de antibiótico em gel (amoxicilina 500mg associada à metronidazol 400mg) na bolsa periimplantar. As visitas de acompanhamento ocorrem aos 3 e 6 meses. O último estudo incluído foi um ensaio clínico não randomizado de intervenção, nesse estudo foram incluídos pacientes diabéticos com níveis de HbA1c  $\geq 8$  e presença de periimplantite.<sup>99</sup> Os pacientes foram divididos em 2 grupos, o grupo teste foi submetido a debridamento mecânico associado a terapia fotodinâmica e o grupo controle recebeu somente debridamento mecânico. Os níveis de HbA1c foram avaliados no início do estudo e nos acompanhamentos de 6 e 12 meses, além disso os parâmetros periimplantares como sangramento à sondagem, profundidade de sondagem e perda óssea marginal também foram avaliados.





Tabela 5.1 – Característica dos estudos incluídos

Estudo e País	Desenho do Estudo	Tamanho da amostra (início do estudo)	Nível de diabetes (início do estudo)	Tempo de acompanhamento	Método de análise da HbA1c	Definição de periimplantite	Outras alterações sistêmicas
Labban et al. <sup>97</sup> (Arábia Saudita)	Ensaio clínico randomizado	N = 48 (24 homens e 24 mulheres)	Diabetes Mellitus Tipo 2 HbA1c (≥ 6.5%)	6 meses	Coleta de sangue e análise pelo kit analisador de HbA1c (Quo-G13Test, EKF Diagnostics, Magdeburg, Alemanha)	Profundidade de sondagem ≥ 6 mm, com sangramento e/ou supuração em pelo menos um sítio ao redor do implante. ≥ 3 mm de perda óssea alveolar da região intraóssea coronal do implante	Não
Ahmed et al. <sup>98</sup> (Malásia)	Ensaio clínico randomizado	N = 60 homens	Diabetes Mellitus Tipo 2 HbA1c (≥ 6.5%)	6 meses	Coleta de sangue e análise pelo kit analisador de HbA1c (Quo-G13Test, EKF Diagnostics, Magdeburg, Alemanha)	Profundidade de sondagem ≥ 6mm, Perda do nível clínico de inserção ≤ 3 mm, sangramento e/ou supuração à sondagem, ≥ 3 mm de perda óssea alveolar da região intraóssea coronal do implante	Não
Al Amri et al. <sup>99</sup> (Arábia Saudita)	Ensaio clínico não randomizado	N = 67 (36 homens e 31 mulheres)	Diabetes Mellitus Tipo 2 HbA1c (≥ 8%)	12 meses	Amostra de sangue venoso e análise pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência (Bio-Rad Laboratories Inc., D-10TM, Hemoglobin Systems, Hercules, CA, EUA)	Sangramento periimplantar em pelo menos 30% dos sítios e perda óssea marginal de pelo menos 2mm ao redor dos implantes	Não

Fonte: O autor



### 5.3 RISCO DE VIÉS

Dois revisores (MAH e GC) avaliaram o risco de viés nos estudos selecionados usando a ferramenta de risco de viés Cochrane RoB 2<sup>100</sup> para ensaios clínicos randomizados, e a ferramenta Robins-I para o risco de viés em estudos clínicos de intervenção não randomizados.<sup>101</sup> Os autores da revisão sistemática decidiram avaliar o resultado relacionado com “atribuição à intervenção (a intenção de efeito de tratamento)” e cinco domínios foram examinados: (i) viés decorrentes do processo de randomização e alocação oclusão, (ii) viés devido a desvios da intenção intervenções que envolveram o mascaramento dos participantes e nossa equipe de pesquisadores, (iii) viés devido à falta de resultado dados, (iv) viés na medição do resultado, e (v) viés na seleção do resultado relatado. Baseado as respostas das perguntas de sinalização e algoritmos desta ferramenta, julgamos cada domínio como “baixo risco de viés”, “risco incerto relacionados ao risco de viés” ou “alto risco de viés”. Os estudos foram classificados como de baixo risco de viés (todos os domínios estavam em baixo risco de viés), alto risco de viés (um ou mais domínios estavam em alto risco de viés) e risco incerto de viés (se um ou mais domínios tiveram risco incerto de viés). Os desacordos foram resolvidos por discussão e consenso. Quando o desacordo permaneceu a decisão foi resolvida pela arbitragem de um terceiro revisor (GAR). Os autores dos trabalhos que apresentaram alto risco ou risco incerto de viés foram contactados para elucidação de eventuais dúvidas.

Nessa revisão sistemática analisamos dados de dois estudos clínicos randomizados.<sup>97,98</sup>

Dois estudos relataram o método de geração da sequência aleatória (envelope selado com um código) gerando um risco incerto de viés.<sup>97,98</sup> No ensaio clínico de intervenção não randomizado<sup>99</sup> o investigador principal estava ciente do código de randomização, o que pode gerar um alto risco de viés. Nenhum dos estudos randomizados relatou adequadamente o sigilo de alocação. Em relação ao risco de viés devido à ausência ou falta de dados, um estudo apresentou baixo risco de viés<sup>97</sup> e um estudo apresentou alto risco de viés<sup>98</sup>. No domínio relacionado a medição dos resultados, os dois estudos apresentaram baixo risco de viés. No domínio de seleção

do resultado relatado, não foi possível identificar se os dados informados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado e antes da divulgação dos resultados que estavam sob sigilo.<sup>97,98</sup> Além disso foi constatado que um dos estudos realizou o registro do estudo como retrospectivo.<sup>97</sup>

Na análise realizada para o risco de viés de estudos de intervenção não randomizados foi utilizada a ferramenta Robins-I.

O único estudo de intervenção não randomizado analisado nesta revisão, apresentou baixo risco de viés em 6 domínios, porém no domínio relacionado ao viés na seleção do resultado relatado gerou risco incerto de viés.<sup>99</sup>

Figura 5.2 – Risco de viés dos estudos incluídos - Ferramenta Rob2

		Risk of bias domains					Overall
		D1	D2	D3	D4	D5	
Study	Labban et al. (2021)	-	-	+	+	-	-
	Ahmed et al. (2020)	X	-	X	+	-	X

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
X High  
- Some concerns  
+ Low

Fonte: O autor

Figura 5.3 – Risco de viés dos estudos incluídos – Ferramenta Robins-I

		Risk of bias domains							Overall
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Study	Al Amri et al. (2016)	+	+	+	+	+	+	-	-

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
- Moderate  
+ Low

Fonte: O autor

## 5.4 RESULTADOS INDIVIDUAIS DOS ESTUDOS

Os resultados individuais dos estudos incluídos são mostrados na tabela 5.2. Em todos os estudos os pacientes apresentavam DM com valores de HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Nos dois ensaios clínicos randomizados<sup>97,98</sup> os pacientes selecionados apresentavam profundidade de sondagem  $\geq 6\text{mm}$ , sangramento à sondagem ou supuração em pelo menos 1 sítio periimplantar, e a região do implante deveria apresentar perda óssea radiográfica  $\geq 3\text{mm}$  da porção mais coronal intraóssea do implante. O estudo não

randomizado<sup>99</sup> não citou a PS mínima para inclusão, mas os pacientes deveriam apresentar sangramento à sondagem em pelo menos 30% dos sítios periimplantares, além de perda óssea radiográfica de pelo menos 2mm.

Nos tratamentos realizados nos estudos randomizados<sup>97,98</sup> os pacientes foram divididos em dois grupos: (a) teste - debridamento mecânico + terapia fotodinâmica, e (b) controle - debridamento mecânico. Os dois trabalhos citam a melhora dos parâmetros clínicos periimplantares nos grupos teste. Em relação ao nível de HbA1c um estudo não apresentou diferença estatística em nenhum dos grupos ou períodos.<sup>97</sup> Já o estudo não randomizado<sup>99</sup> cita que não houve diferença estatística entre os grupos, mas que o grupo teste apresentou diferença estatística ( $p < 0,01$ ) nos períodos de 6 e 12 meses em comparação com o início do estudo. O estudo de Ahmed et al. (2020) randomizou os pacientes em 3 grupos: G1) recebeu tratamento mecânico + terapia fotodinâmica, G2) debridamento mecânico + uma aplicação de gel antibiótico (Amoxicilina 500mg e Metronidazol 400mg) na bolsa periimplantar e G3) somente debridamento mecânico. Para o desfecho relacionado a HbA1c foi citado que houve coleta de sangue no início do estudo, 3 e 6 meses e não foi apresentado resultados para esse desfecho, apesar do estudo inferir que houve melhora no G1. Nos parâmetros periimplantares PS, SS, IP houve melhora em todos os grupos aos 3 e 6 meses ( $p < 0,05$ ) e os autores citam que houve uma maior diferença para o G1 e G2 no acompanhamento de 6 meses.

Tabela 5.2 – Participantes, intervenção, resultados e conclusão

Estudo e País	Tipo de participante	Intervenção	Resultado	Conclusão do autor
Labban et al. <sup>97</sup> (Arábia Saudita)	>45 anos, DM (HbA1c ≥ 6,5%) PS ≥6mm com sangramento ou supuração em pelo menos 1 sítio ao redor do implante e perda óssea radiográfica ≥3mm apicalmente a porção coronal intraóssea do implante	1) Debridamento mecânico + Terapia fotodinâmica com indocianina verde, N = 24 2) Debridamento mecânico não cirúrgico, N = 24	<b>HbA1c</b> – Não houve diferença estatística Parâmetros periimplantares: Houve redução em ambos os grupos quando comparado ao início do estudo (p<0,05); <b>SS</b> – Houve diferença entre os grupos após 3 e 6 meses (p<0.001); Após 6 meses: <b>PS</b> (p=0,001), <b>supuração</b> (p=0,01), <b>perda da crista óssea periimplantar</b> (p=0,04) – DM+TFD	Aplicação múltipla de TFD mediada por indocianina-verde resultou em melhores parâmetros clínicos e microbianos entre indivíduos com DM tipo 2 no tratamento da periimplantite.
Ahmed et al. <sup>98</sup> (Malásia)	>25 anos, DM (HbA1c ≥6,5%), sangramento à sondagem ou supuração, PS ≥6m, ≤3mm de perda no nível clínico de inserção, e perda óssea radiográfica ≥ 3mm apicalmente a porção coronal intraóssea do implante	1) Debridamento mecânico + Terapia fotodinâmica adjunta, N = 20 2) Debridamento mecânico + aplicação de gel antibiótico na bolsa (AMX 500mg + MTZ 400mg), N = 20 3) Debridamento mecânico, N = 20	<b>HbA1C</b> – Foi coletado no início, 3 e 6 meses, mas não apresentou resultados. Parâmetros periimplantares intragrupo em relação ao início: <b>IP, SS e PS</b> – Todos os grupos apresentaram melhora (p<0,05) 3 e 6 meses.	O tratamento da periimplantite com debridamento mecânico+TFD, melhorou o quadro clínico, radiográfico e parâmetros imunológicos periimplantares
Al Amri et al. <sup>99</sup> 2016 (Arábia Saudita)	Inflamação periimplantar com sangramento à sondagem em pelo menos 30% dos sítios periimplantares, perda óssea marginal de pelo menos 2mm e pacientes diagnosticados com DM com HbA1C ≥8	1) Debridamento mecânico + Terapia fotodinâmica adjunta, N = 34 2) Debridamento mecânico, N = 33	<b>HbA1c</b> em relação ao início do estudo: grupo controle não apresentou diferença estatística. Grupo teste apresentou diferença estatística em 6 e 12 meses (p<0.01). Parâmetros periimplantares intragrupo após 6 meses: <b>SS e PS</b> – controle e teste (p<0,01). Houve diferença entre os grupos nos parâmetros de SS e PS (p<0,01) com melhores parâmetros para grupo teste. Parâmetros periimplantares intragrupo após 12 meses: <b>SS e PS</b> – controle e teste (p<0,01). Houve diferença entre os grupos nos parâmetros de SS e PS (p<0,01) com os melhores parâmetros para grupo teste.	A associação do debridamento mecânico+TFD foi mais eficaz no tratamento da inflamação periimplantar do que somente DM em pacientes com DM tipo 2

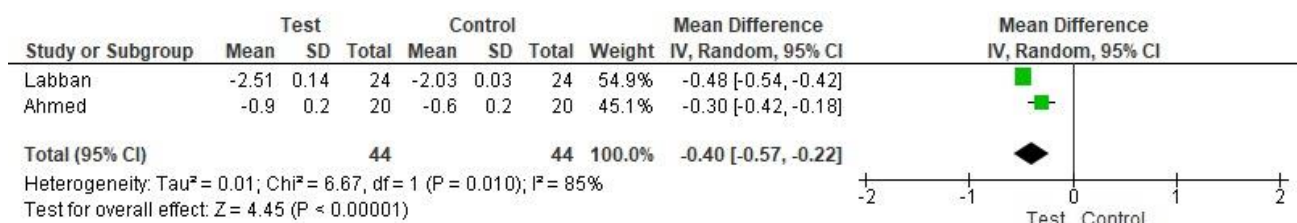




## 6 ANÁLISE EXPLORATÓRIA

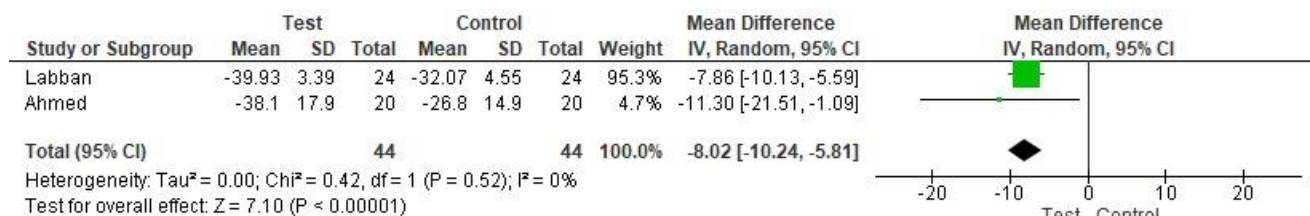
O objetivo desta análise exploratória foi a de realizar um exercício em relação aos dados apresentados pelos dois trabalhos incluídos, entretanto carece de fundamentação científica, visto que não é possível uma comparação efetiva.

Figura 6.1 - Perda óssea marginal em %



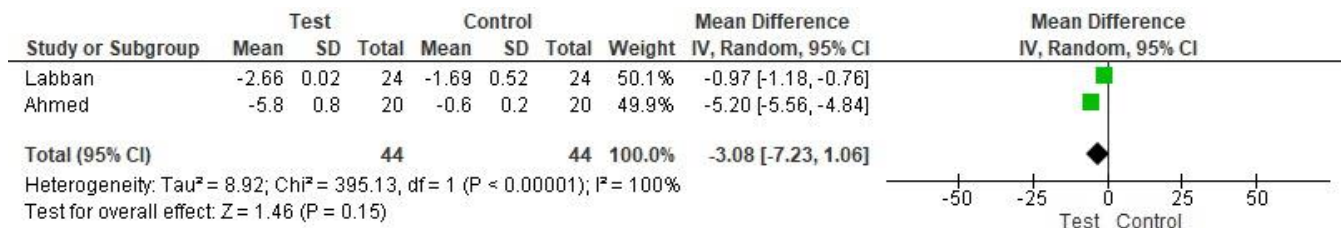
Fonte: O autor

Figura 6.2 – Sangramento à sondagem em %



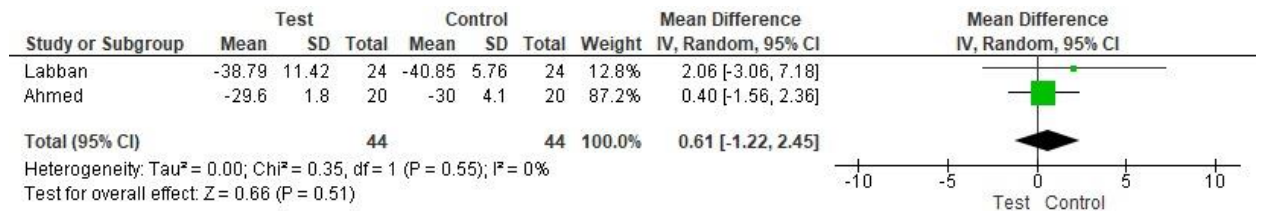
Fonte: O autor

Figura 6.3 - Profundidade de sondagem em milímetros



Fonte: O autor

Figura 6.4 - Índice de placa em %



Fonte: O autor

## 6.1 RESULTADOS DA ANÁLISE EXPLORATÓRIA

Os resultados da análise exploratória demonstram uma tendência de melhora aos grupos testes que utilizaram debridamento mecânico e terapia fotodinâmica como terapia adjunta nos parâmetros periimplantares de perda óssea marginal, sangramento à sondagem e profundidade de sondagem, já para o índice de placa não houve diferença. Não foi possível realizar a comparação dos níveis de HbA1c porque um dos ensaios clínicos randomizados incluídos<sup>98</sup> cita que houve melhora nos níveis de HbA1c mas não apresentou os dados. O estudo de intervenção não randomizado<sup>99</sup> não foi incluído na análise.

## 7 DISCUSSÃO

O resultado dessa revisão sistemática fornece evidências sobre o impacto do tratamento da doença periimplantar em pacientes diabéticos tipo 2. Nos 3 estudos incluídos,<sup>97-99</sup> os tratamentos da periimplantite não promoveram alterações no nível de HbA1c nos grupos controles, submetidos somente ao debridamento mecânico. Somente em um estudo<sup>99</sup> o grupo teste foi submetido ao debridamento mecânico associado à terapia fotodinâmica e apresentou melhora no nível de HbA1c. Apesar disso, esse estudo é um ensaio clínico de intervenção, que não realizou a randomização dos pacientes, portanto, não pode ser comparável com um estudo randomizado. Já os resultados relacionados aos parâmetros periimplantares, houve melhora estatisticamente significativa em todos os estudos e grupos após os tratamentos.<sup>97-99</sup>

Uma observação importante nos estudos incluídos é o fato de nenhum deles realizar a estratificação dos pacientes através dos níveis de HbA1c e até mesmo um grupo controle com pacientes sem diabetes mellitus tipo 2. A estratificação dos pacientes pelo nível de hemoglobina glicada parece ser uma estratégia viável na metodologia de estudos futuros, já que na literatura há evidência da correlação positiva entre o controle glicêmico e a severidade de doença periodontal.<sup>102-104</sup> A divisão de pacientes que possuem níveis de HbA1c entre 6,5% e 7%, que são considerados pacientes diabéticos bem controlados e pacientes que apresentam níveis >7%, com mau controle da doença, pode nos trazer dados mais concretos sobre o que o tratamento periimplantar pode proporcionar a cada um dos grupos analisados. Nos estudos incluídos nessa revisão, todos os pacientes apresentavam níveis de HbA1c >6,5% e foram divididos igualmente em grupos com pacientes com níveis mais altos de HbA1c e não foram estratificados nas análises quantitativas, o que pode mascarar um possível efeito na redução da glicemia de acordo com a qualidade do controle glicêmico. Por outro lado, entende-se que a estratificação dos pacientes em grupos relacionados aos níveis de HbA1c iniciais necessita um maior número de pacientes.

Outro dado observado ao analisar os estudos, é que somente um estudo relatou que os pacientes não possuíam periodontite ou histórico de periodontite<sup>97</sup>, já que é um fator que aumenta o risco da perda de implantes.<sup>22,25</sup> Nenhum dos estudos citou o tipo de implante tratado, nem a padronização da macrogeometria, ou se havia algum tipo de modificação da superfície desses implantes, dado citado na literatura como um importante fator associado a descontaminação da superfície do implante.<sup>75</sup> No mesmo estudo foi demonstrado no que após o tratamento periimplantar em implantes com superfície SLA (sandblasted large-grit acid-etched) moderadamente rugosa, apresentou melhores resultados nos parâmetros periimplantares de profundidade de sondagem e sangramento à sondagem do que implantes com superfície TPS (titanium plasma-sprayed) de superfície rugosa. Além disso, foi demonstrado que implantes com superfície TPS apresentaram maior recorrência de periimplantite em um período de 7 anos após o tratamento.

A análise da prótese também deve ser levada em consideração. Dois estudos transversais<sup>105,106</sup> apresentaram dados de maior prevalência de periimplantite em próteses sobre implante que possuem um ângulo de emergência maior do que 30 graus, combinado com um perfil de emergência da prótese convexo. Também já foi relatado que ao realizar o debridamento mecânico e modificar o contorno da prótese para melhorar o acesso para a realização da higienização promoveu melhora significativa nos desfechos clínicos periimplantares.<sup>89</sup>

Idealmente, para que seja possível confirmar uma relação de causa e efeito na influência do tratamento da periimplantite nos níveis de HbA1c, um dos fatores a ser observado seria apenas incluir pacientes sem a presença de elementos dentários, apenas implantes, podendo ser divididos em paciente que possuem prótese do tipo protocolo ou overdenture.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que revisou sistematicamente a eficácia do tratamento da periimplantite em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Conseqüentemente, não foi possível comparar nossos resultados com revisões anteriores. Os métodos de tratamento utilizado nos estudos foram baseados em terapias manuais e utilização de terapia fotodinâmica, que são indicados na literatura para tratamentos de periimplantite em estágio inicial,<sup>69</sup> além disso, uma recente revisão sistemática cita que a terapia fotodinâmica embora seja usada como terapia adjuvante no tratamento das doenças periimplantares, os dados são inconclusivos

para a sua utilização somente associando aos métodos mecânicos.<sup>70</sup> O tratamento não-cirúrgico da periimplantite tem eficácia limitada no manejo da doença.<sup>107,108</sup> Isso pode estar associado à limitação do acesso à superfície do implante, o que dificulta a descontaminação da superfície. Portanto, intervenções cirúrgicas são frequentemente necessárias.<sup>109</sup> Uma estratégia que poderia ser adotada, seria estratificar os pacientes de acordo com a profundidade de sondagem e perda óssea marginal, visando a escolha do tratamento de acordo com a necessidade de cada indivíduo, podendo iniciar somente com a terapia mecânica e complementar cirurgicamente. Outra possibilidade é definir o estágio da periimplantite que o estudo visa e selecionar os pacientes de acordo com tipo de tratamento que será realizado. Os três estudos incluídos, usaram como critério de inclusão pacientes com profundidade de sondagem  $\geq 6$ mm, sem um limite definido, o que poderia promover um subtratamento aos pacientes com profundidades de sondagem maiores e que necessitariam de uma abordagem cirúrgica.

Nenhum dos estudos incluídos apresentou baixo risco de viés, um estudo<sup>97</sup> apresentou risco incerto de viés e o outro apresentou alto risco de viés.<sup>93</sup> O estudo não randomizado<sup>99</sup> apresentou risco incerto de viés. Os estudos não relataram adequadamente o sigilo de alocação, o que pode resultar em superestimação do efeito da intervenção. Assim, estudos futuros devem tentar diminuir as fontes de viés, por exemplo, com uma técnica de randomização adequada, utilizando grupos controles com pacientes sem diabetes mellitus tipo 2 e com adequado sigilo de alocação dos pacientes, (por exemplo, uso de envelopes opacos, lacrados e numerados sequencialmente, ou utilizando softwares de randomização).

Esse resultado deve ser interpretado com cautela, devido ao pequeno número de ensaios clínicos randomizados incluídos. Outros ensaios clínicos randomizados com maior padronização nos grupos e tratamentos são necessários para compreensão da influência do tratamento da periimplantite na diminuição dos níveis de HbA1c.



## 8 CONCLUSÃO

Com as limitações desse estudo, a evidência coletiva dessa revisão sistemática, não suporta a hipótese de que o tratamento da periimplantite em pacientes diabéticos tipo 2 reduz os níveis de HbA1c.





## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

1. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol*. 2005 Nov;76(11 Suppl):2075-84. doi: 10.1902/jop.2005.76.11-S.2075.
2. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J. Diabetes y periodontitis: una relación bidireccional [Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship]. *Med Clin (Barc)*. 2015 Jul 6;145(1):31-5. doi: 10.1016/j.medcli.2014.07.019.
3. Dayan CM, Besser REJ, Oram RA, Hagopian W, Vatish M, Bendor-Samuel O, Snape MD, Todd JA. Preventing type 1 diabetes in childhood. *Science*. 2021 Jul 30;373(6554):506-510. doi: 10.1126/science.abi4742.
4. Yaribeygi H, Ashrafizadeh M, Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Naturally Occurring SGLT2 Inhibitors: A Review. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1328:523-530. doi: 10.1007/978-3-030-73234-9\_37.
5. Chan A, Beach KW, Martin DC, Strandness DE Jr. Carotid artery disease in NIDDM diabetes. *Diabetes Care*. 1983 Nov-Dec;6(6):562-9. doi: 10.2337/diacare.6.6.562.
6. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Sep;50(3):337-355. doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.013.
7. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandaran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ, Magliano DJ. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
8. Chapple IL, Genco R; working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013 Apr;84(4 Suppl):S106-12. doi: 10.1902/jop.2013.1340011.

---

<sup>1</sup> De acordo com Estilo Vancouver.

9. Belting SM, Hiniker JJ, Dummett CO. Influence of diabetes mellitus on the severity of periodontal disease. *J. Periodontol.* 1964; 35; 476–80.
10. Pink C, Kocher T, Meisel P, Dörr M, Markus MR, Jablonowski L, Grotevendt A, Nauck M, Holtfreter B. Longitudinal effects of systemic inflammation markers on periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2015 Nov;42(11):988-97. doi: 10.1111/jcpe.12473.
11. Hujoel PP, Stott-Miller M. Retinal and gingival hemorrhaging and chronic hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2011 Jan;34(1):181-3. doi: 10.2337/dc10-0901.
12. Belting SM, Hiniker JJ, Dummett CO. Influence of diabetes mellitus on the severity of periodontal disease. *J. Periodontol.* 1964; 35; 476–80.
13. D'Aiuto F, Gkranias N, Bhowruth D, Khan T, Orlandi M, Suvan J, Masi S, Tsakos G, Hurel S, Hingorani AD, Donos N, Deanfield JE. TASTE Group. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Dec;6(12):954-965.
14. Rapone B, Ferrara E, Corsalini M, Qorri E, Converti I, Lorusso F, Delvecchio M, Gnoni A, Scacco S, Scarano A. Inflammatory Status and Glycemic Control Level of Patients with Type 2 Diabetes and Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Mar 15;18(6):3018.
15. D'Aiuto F, Gkranias N, Bhowruth D. et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinology.* 2018;6: 954–65.
16. Liu, Y, Zhang, Q.J. Periodontitis aggravated pancreatic -cell dysfunction in diabetic mice through interleukin-12 regulation on Klotho. *Diabetes Investig.* 2016; 7; 303–11.
17. Derks J, Schaller D, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Berglundh T. Peri-implantitis - onset and pattern of progression. *J Clin Periodontol.* 2016 Apr;43(4):383-8. doi: 10.1111/jcpe.12535.
18. Lindhe J, Meyle J. Group D of European Workshop on Periodontology. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008 Sep;35(8 Suppl):282-5.

19. Hultin M, Gustafsson A, Klinge B. Long-term evaluation of osseointegrated dental implants in the treatment of partly edentulous patients. *J Clin Periodontol.* 2000 Feb;27(2):128-33. doi: 10.1034/j.1600-051x.2000.027002128.x.
20. 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. *J Clin Periodontol.* 2007 Sep;34(9):805-15. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01106.x.
21. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Periodontitis, implant loss and peri-implantitis. A meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2015 Apr;26(4):e8-e16. doi: 10.1111/clr.12319.
22. Ellegaard B, Baelum V, Karring T. Implant therapy in periodontally compromised patients. *Clin Oral Implants Res.* 1997 Jun;8(3):180-8. doi: 10.1034/j.1600-0501.1997.080304.x.
23. Hardt CR, Gröndahl K, Lekholm U, Wennström JL. Outcome of implant therapy in relation to experienced loss of periodontal bone support: a retrospective 5-year study. *Clin Oral Implants Res.* 2002 Oct;13(5):488-94. doi: 10.1034/j.1600-0501.2002.130507.x.
24. Roos-Jansåker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions. *J Clin Periodontol.* 2006 Apr;33(4):296-301. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00908.x.
25. 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. *J Periodontol.* 2012 Oct;83(10):1213-25. doi: 10.1902/jop.2012.110603.
26. Mombelli A, Müller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2012 Oct;23 Suppl 6:67-76. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02541.x.
27. Atieh MA, Alsabeeha NH, Faggion CM Jr, Duncan WJ. The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2013 Nov;84(11):1586-98. doi: 10.1902/jop.2012.120592.
28. Monje A, Catena A, Borgnakke WS. Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2017 Jun;44(6):636-648. doi: 10.1111/jcpe.12724.

29. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
30. Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol*. 1996 Nov;1(1):1-36. doi: 10.1902/annals.1996.1.1.1.
31. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):21-31. doi: 10.1007/s00125-011-2342-y.
32. Seppälä B, Seppälä M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1993 Mar;20(3):161-5. doi: 10.1111/j.1600-051x.1993.tb00338.x.
33. Williams RC Jr, Mahan CJ. Periodontal disease and diabetes in young adults. *J Am Med Assoc*. 1960 Feb 20;172:776-8. doi: 10.1001/jama.1960.03020080006003.
34. Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res*. 2005 Dec;84(12):1154-9. doi: 10.1177/154405910508401212.
35. Darré L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab*. 2008 Nov;34(5):497-506. doi: 10.1016/j.diabet.2008.03.006.
36. Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):421-7. doi: 10.2337/dc09-1378.
37. Corbella S, Francetti L, Taschieri S, De Siena F, Fabbro MD. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2013 Sep 13;4(5):502-9. doi: 10.1111/jdi.12088.

38. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2013 Apr;40 Suppl 14:S153-63. doi: 10.1111/jcpe.12084.
39. Liew AK, Punnanithinont N, Lee YC, Yang J. Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust Dent J*. 2013 Sep;58(3):350-7. doi: 10.1111/adj.12091.
40. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol*. 2013 Jul;84(7):958-73. doi: 10.1902/jop.2012.120377.
41. Sun QY, Feng M, Zhang MZ, Zhang YQ, Cao MF, Bian LX, Guan QB, Song KL. Effects of periodontal treatment on glycemic control in type 2 diabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin J Physiol*. 2014 Dec 31;57(6):305-14. doi: 10.4077/CJP.2014.BAC262.
42. Wang TF, Jen IA, Chou C, Lei YP. Effects of periodontal therapy on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus and periodontal disease: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec;93(28):e292. doi: 10.1097/MD.0000000000000292.
43. Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Stevenson B, Furness S, Iheozor-Ejirofor Z. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 6;2015(11):CD004714. doi: 10.1002/14651858.CD004714.pub3.
44. Li Q, Hao S, Fang J, Xie J, Kong XH, Yang JX. Effect of non-surgical periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Trials*. 2015 Jul 3;16:291. doi: 10.1186/s13063-015-0810-2
45. Teshome A, Yitayeh A. The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2016 Jul 30;17(1):31. doi: 10.1186/s12903-016-0249-1.
46. Cao R, Li Q, Wu Q, Yao M, Chen Y, Zhou H. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2019 Aug 6;19(1):176. doi: 10.1186/s12903-019-0829-y.

47. Baeza M, Morales A, Cisterna C, et al. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis. *Journal of Applied Oral Science* 2020 28, e20190248.
48. Simpson TC, Clarkson JE, Worthington HV, MacDonald L, Weldon JC, Needleman I, et al. Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Apr 14;4(4):CD004714. doi: 10.1002/14651858.CD004714.pub4.
49. Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2012 Feb;23(2):182-190. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02220.x.
50. Schwarz F, Becker J, Civale S, Hazar D, Iglhaut T, Iglhaut G. Onset, progression and resolution of experimental peri-implant mucositis at different abutment surfaces: A randomized controlled two-centre study. *J Clin Periodontol.* 2018 Apr;45(4):471-483. doi: 10.1111/jcpe.12868.
51. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE, Mombelli A, Loup PJ, Heitz F, Kruger E, Lang NP. Supportive peri-implant therapy following anti-infective surgical peri-implantitis treatment: 5-year survival and success. *Clin Oral Implants Res.* 2018 Jan;29(1):1-6. doi: 10.1111/clr.12910.
52. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun;45 Suppl 20:S286-S291. doi: 10.1111/jcpe.12957.
53. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S267-S290. doi: 10.1002/JPER.16-0350
54. Jepsen S, Schwarz F, Cordaro L, Derks J, Hämmerle CHF, Heitz-Mayfield LJ, et al. Regeneration of alveolar ridge defects. Consensus report of group 4 of the 15th European Workshop on Periodontology on Bone Regeneration. *J Clin Periodontol.* 2019 Jun;46 Suppl 21:277-286. doi: 10.1111/jcpe.13121.
55. Lindhe J, Meyle J; Group D of European Workshop on Periodontology. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008 Sep;35(8 Suppl):282-5. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x.

56. Heitz-Mayfield LJ, Mombelli A. The therapy of peri-implantitis: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29 Suppl:325-45. doi: 10.11607/jomi.2014suppl.g5.3.
57. Aoki A, Sasaki KM, Watanabe H, Ishikawa I. Lasers in nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol* 2000. 2004;36:59-97. doi: 10.1111/j.1600-0757.2004.03679.x.
58. Schwarz F, Bieling K, Bonsmann M, Latz T, Becker J. Nonsurgical treatment of moderate and advanced periimplantitis lesions: a controlled clinical study. *Clin Oral Investig*. 2006 Dec;10(4):279-88. doi: 10.1007/s00784-006-0070-3.
59. Renvert S, Samuelsson E, Lindahl C, Persson GR. Mechanical non-surgical treatment of peri-implantitis: a double-blind randomized longitudinal clinical study. I: clinical results. *J Clin Periodontol*. 2009 Jul;36(7):604-9. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01421.x.
60. Sahm N, Becker J, Santel T, Schwarz F. Non-surgical treatment of peri-implantitis using an air-abrasive device or mechanical debridement and local application of chlorhexidine: a prospective, randomized, controlled clinical study. *J Clin Periodontol*. 2011 Sep;38(9):872-8. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01762.x.
61. Renvert S, Lindahl C, Roos Jansåker AM, Persson GR. Treatment of peri-implantitis using an Er:YAG laser or an air-abrasive device: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011 Jan;38(1):65-73. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01646.x.
62. John G, Sahm N, Becker J, Schwarz F. Nonsurgical treatment of peri-implantitis using an air-abrasive device or mechanical debridement and local application of chlorhexidine. Twelve-month follow-up of a prospective, randomized, controlled clinical study. *Clin Oral Investig*. 2015 Nov;19(8):1807-14. doi: 10.1007/s00784-015-1406-7.
63. Schwarz F, Becker K, Renvert S. Efficacy of air polishing for the non-surgical treatment of peri-implant diseases: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2015 Oct;42(10):951-9. doi: 10.1111/jcpe.12454.
64. Schwarz F, Becker K, Bastendorf KD, Cardaropoli D, Chatfield C, Dunn I, et al. Recommendations on the clinical application of air polishing for the management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Quintessence Int*. 2016 Apr;47(4):293-6. doi: 10.3290/j.qi.a35132.

65. Raab O. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien [in German]. *Z Biol.* 1900;39:524–536.
66. St Denis TG, Dai T, Izikson L, Astrakas C, Anderson RR, Hamblin MR, Tegos GP. All you need is light: antimicrobial photoinactivation as an evolving and emerging discovery strategy against infectious disease. *Virulence.* 2011 Nov-Dec;2(6):509-20. doi: 10.4161/viru.2.6.17889.
67. Cheng Y, Chen JW, Ge MK, Zhou ZY, Yin X, Zou SJ. Efficacy of adjunctive laser in non-surgical periodontal treatment: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2016 Jan;31(1):151-63. doi: 10.1007/s10103-015-1795-5.
68. Dai T, Fuchs BB, Coleman JJ, Prates RA, Astrakas C, St Denis TG, Ribeiro MS, Mylonakis E, Hamblin MR, Tegos GP. Concepts and principles of photodynamic therapy as an alternative antifungal discovery platform. *Front Microbiol.* 2012 Apr 10;3:120. doi: 10.3389/fmicb.2012.00120.
69. Romeo U, Nardi GM, Libotte F, Sabatini S, Palaia G, Grassi FR. The Antimicrobial Photodynamic Therapy in the Treatment of Peri-Implantitis. *Int J Dent.* 2016;2016:7692387. doi: 10.1155/2016/7692387.
70. Chambrone L, Wang HL, Romanos GE. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis: An American Academy of Periodontology best evidence review. *J Periodontol.* 2018 Jul;89(7):783-803. doi: 10.1902/jop.2017.170172.
71. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE, Mombelli A, Faddy M, Lang NP. Anti-infective surgical therapy of peri-implantitis. A 12-month prospective clinical study. *Clin Oral Implants Res.* 2012 Feb;23(2):205-210. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02276.x.
72. Carcuac O, Abrahamsson I, Charalampakis G, Berglundh T. The effect of the local use of chlorhexidine in surgical treatment of experimental peri-implantitis in dogs. *J Clin Periodontol.* 2015 Feb;42(2):196-203. doi: 10.1111/jcpe.12332.
73. de Waal YC, Raghoobar GM, Meijer HJ, Winkel EG, van Winkelhoff AJ. Implant decontamination with 2% chlorhexidine during surgical peri-implantitis treatment: a randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Oral Implants Res.* 2015 Sep;26(9):1015-23. doi: 10.1111/clr.12419.



74. Romeo E, Lops D, Chiapasco M, Ghisolfi M, Vogel G. Therapy of peri-implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part II: radiographic outcome. *Clin Oral Implants Res.* 2007 Apr;18(2):179-87. doi: 10.1111/j.1600-0501.2006.01318.x.
75. Rocuzzo M, Pittoni D, Rocuzzo A, Charrier L, Dalmasso P. Surgical treatment of peri-implantitis intrabony lesions by means of deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen: 7-year-results. *Clin Oral Implants Res.* 2017 Dec;28(12):1577-1583. doi: 10.1111/clr.13028.
76. Persson LG, Araújo MG, Berglundh T, Gröndahl K, Lindhe J. Resolution of peri-implantitis following treatment. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 1999 Jun;10(3):195-203. doi: 10.1034/j.1600-0501.1999.100302.x.
77. Albouy JP, Abrahamsson I, Persson LG, Berglundh T. Implant surface characteristics influence the outcome of treatment of peri-implantitis: an experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 2011 Jan;38(1):58-64. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01631.x.
78. Carcuac O, Abrahamsson I, Charalampakis G, Berglundh T. The effect of the local use of chlorhexidine in surgical treatment of experimental peri-implantitis in dogs. *J Clin Periodontol.* 2015 Feb;42(2):196-203. doi: 10.1111/jcpe.12332.
79. Carcuac O, Derks J, Abrahamsson I, Wennström JL, Petzold M, Berglundh T. Surgical treatment of peri-implantitis: 3-year results from a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2017 Dec;44(12):1294-1303.
80. Carcuac O, Derks J, Abrahamsson I, Wennström JL, Berglundh T. Risk for recurrence of disease following surgical therapy of peri-implantitis-A prospective longitudinal study. *Clin Oral Implants Res.* 2020 Nov;31(11):1072-1077. doi: 10.1111/clr.13653.
81. Tomasi C, Regidor E, Ortiz-Vigón A, Derks J. Efficacy of reconstructive surgical therapy at peri-implantitis-related bone defects. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2019 Jun;46 Suppl 21:340-356. doi: 10.1111/jcpe.13070.
82. Wetzel AC, Vlassis J, Caffesse RG, Hämmerle CH, Lang NP. Attempts to obtain re-osseointegration following experimental peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 1999 Apr;10(2):111-9. doi: 10.1034/j.1600-0501.1999.100205.x.

83. Persson LG, Berglundh T, Lindhe J, Sennerby L. Re-osseointegration after treatment of peri-implantitis at different implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2001 Dec;12(6):595-603. doi: 10.1034/j.1600-0501.2001.120607.x.
84. Persson LG, Mouhyi J, Berglundh T, Sennerby L, Lindhe J. Carbon dioxide laser and hydrogen peroxide conditioning in the treatment of periimplantitis: an experimental study in the dog. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2004;6(4):230-8. doi: 10.1111/j.1708-8208.2004.tb00039.x.
85. Namgoong H, Kim MD, Ku Y, Rhyu IC, Lee YM, Seol YJ, et al. Bone reconstruction after surgical treatment of experimental peri-implantitis defects at a sandblasted/acid-etched hydroxyapatite-coated implant: an experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 2015 Oct;42(10):960-6. doi: 10.1111/jcpe.12457.
86. Almohandes A, Carcuac O, Abrahamsson I, Lund H, Berglundh T. Re-osseointegration following reconstructive surgical therapy of experimental peri-implantitis. A pre-clinical in vivo study. *Clin Oral Implants Res.* 2019 May;30(5):447-456. doi: 10.1111/clr.13430.
87. Wohlfahrt JC, Lyngstadaas SP, Rønold HJ, Saxegaard E, Ellingsen JE, Karlsson S, Aass AM. Porous titanium granules in the surgical treatment of peri-implant osseous defects: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2012 Mar-Apr;27(2):401-10.
88. Rocuzzo M, Pittoni D, Rocuzzo A, Charrier L, Dalmaso P. Surgical treatment of peri-implantitis intrabony lesions by means of deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen: 7-year-results. *Clin Oral Implants Res.* 2017 Dec;28(12):1577-1583.
89. de Tapia B, Valles C, Ribeiro-Amaral T, Mor C, Herrera D, Sanz M, Nart J. The adjunctive effect of a titanium brush in implant surface decontamination at peri-implantitis surgical regenerative interventions: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2019 May;46(5):586-596. doi: 10.1111/jcpe.13095.
90. Schwarz F, John G, Mainusch S, Sahm N, Becker J. Combined surgical therapy of peri-implantitis evaluating two methods of surface debridement and decontamination. A two-year clinical follow up report. *J Clin Periodontol.* 2012 Aug;39(8):789-97. doi: 10.1111/j.1600-051X.2012.01867.x.

91. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210
92. Alqahtani F, Alshaikh M, Mehmood A, Alqhtani N, Alkhtani F, Alenazi A. Efficacy of Antibiotic Versus Probiotics As Adjuncts to Mechanical Debridement for the Treatment of Peri-Implant Mucositis. *J Oral Implantol*. 2022 Apr 1;48(2):99-104. doi: 10.1563/aaid-joi-D-20-00259.
93. Al Hafez ASS, Ingle N, Alshayeb AA, Tashery HM, Alqarni AAM, Alshamrani SH. Effectiveness of mechanical debridement with and without adjunct antimicrobial photodynamic for treating peri-implant mucositis among prediabetic cigarette-smokers and non-smokers. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020 Sep;31:101912. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101912.
94. Bignozzi I, Ciobanu G, Quaranta A, Pompa G. Dental Implant Sites in Healthy versus Diabetic Subjects: A Two-Year Clinical and Bacteriological Assessment. *European Journal of Inflammation*. 2013;11(3):813-823. doi:10.1177/1721727X1301100324
95. Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Rubio Roldán J, Guardia J, Gargallo J, Calvo-Guirado JL. Peri-implant evaluation in type 2 diabetes mellitus patients: a 3-year study. *Clin Oral Implants Res*. 2015 Sep;26(9):1031-5. doi: 10.1111/clr.12391.
96. Abduljabbar T. Effect of mechanical debridement with and without adjunct antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of peri-implant diseases in prediabetic patients. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017 Mar;17:9-12. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.10.011.
97. Labban N, Shibani NA, Al-Kattan R, Alfouzan AF, Binrayes A, Assery MK. Clinical, bacterial, and inflammatory outcomes of indocyanine green-mediated photodynamic therapy for treating periimplantitis among diabetic patients: A randomized controlled clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021 Sep;35:102350. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102350.
98. Ahmed P, Bukhari IA, Albaijan R, Sheikh SA, Vohra F. The effectiveness of photodynamic and antibiotic gel therapy as an adjunct to mechanical debridement in the treatment of peri-implantitis among diabetic patients. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020 Dec;32:102077. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102077.

99. Al Amri MD, Kellesarian SV, Ahmed A, Al-Kheraif AA, Romanos GE, Javed F. Efficacy of periimplant mechanical debridement with and without adjunct antimicrobial photodynamic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016 Jun;14:166-9. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.04.015.
100. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
101. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS- I: a tool for assessing risk of bias in non- randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919
102. Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Soares Dutra Oliveira AM, Dutra Oliveira PA, Cyrino RM, et al. Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy: a 5-year follow-up study. *J Periodontol.* 2013 May;84(5):595-605. doi: 10.1902/jop.2012.120255.
103. Haseeb M, Khawaja KI, Ataullah K, Munir MB, Fatima A. Periodontal disease in type 2 diabetes mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2012;22(8):514-8.
104. Tanwir F, Tariq A. Effect of glycemic control on periodontal status. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2012;22(6):371-4.
105. Katafuchi M, Weinstein BF, Leroux BG, Chen YW, Daubert DM. Restoration contour is a risk indicator for peri-implantitis: A cross-sectional radiographic analysis. *J Clin Periodontol.* 2018 Feb;45(2):225-232. doi: 10.1111/jcpe.12829.
106. Yi Y, Koo KT, Schwarz F, Ben Amara H, Heo SJ. Association of prosthetic features and peri-implantitis: A cross-sectional study. *J Clin Periodontol.* 2020 Mar;47(3):392-403. doi: 10.1111/jcpe.13251.
107. Lindhe J, Meyle J; Group D of European Workshop on Periodontology. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008 Sep;35(8 Suppl):282-5. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x.

108. Schwarz, F., Schmucker, A. & Becker, J. Efficacy of alternative or adjunctive measures to conventional treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent* **1**, 22 (2015).  
<https://doi.org/10.1186/s40729-015-0023-1>

109. Klinge B, Meyle J; Working Group 2. Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clin Oral Implants Res.* 2012 Oct;23 Suppl 6:108-10. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02555.x.