

BILL OKUMA OLIVEIRA

**A eficácia do uso de antibióticos sistêmicos para o tratamento de peri-
implantite: Uma revisão sistemática**

São Paulo
2022

BILL OKUMA OLIVEIRA

**A eficácia do uso de antibióticos sistêmicos para o tratamento de peri-
implantite: 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: Profa. Dra. Luciana Saraiva

São Paulo

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

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

Oliveira, Bill Okuma.

A eficácia do uso de antibióticos sistêmicos para o tratamento de peri-implantite: uma revisão sistemática / Bill Okuma Oliveira; orientadora Luciana Saraiva -- São Paulo, 2022.

64 p. : fig., graf. ; 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. Peri-implantite. 2. Ensaio clínico randomizado. 3. Antibióticos. 4. Agentes antibacterianos. 5. Anti-infecciosos. I. Saraiva, Luciana. II. Título.

Fábio Jastwebski – Bibliotecário - CRB8/5280

Oliveira BO. A eficácia do uso de antibióticos sistêmicos para o tratamento de peri-implantite: Uma revisão sistemática. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 03/ 08 /2022

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). Mariana Minatel Braga Fraga

Instituição: Universidade de São Paulo Julgamento: Aprovado

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

Instituição: Externo Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Rodrigo Carlos Nahás de Castro Pinto

Instituição: Externo Julgamento: Aprovado

Este trabalho é dedicado primeiramente à minha esposa **Nadja**, que é minha parceira de vida e me acompanha em todos os momentos.

Dedico também a minha mãe **Alice**, que sempre foi uma super mãe, conselheira e me apoia em todos os momentos.

Ao meu pai, **Wallace**, que sempre mostrou o caminho das pedras e das flores e que vale a pena lutar pelos seus sonhos.

Ao meu querido irmão, **Max**, por sua amizade, amor e sempre ser uma fonte de inspiração com seus ideais e valores.

Ao meu filho **Arthur** que me faz acordar todos os dias sentindo a felicidade que a vida pode nos dar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora, **Profa. Dra. Luciana Saraiva**, pela oportunidade de ser seu aluno, e ter confiado em meu trabalho e me aceitando como aluno. Por ser uma professora que além da docência e pesquisa, se importa muito com o bem-estar dos pacientes.

Agradeço ao **Prof. Dr. Cláudio Mendes Pannuti** pela amizade, incentivo e todos os ensinamentos desde a graduação.

Agradeço a **Isabella Neme Reis** que foi minha parceira no desenvolvimento deste trabalho, e que o fez com muita dedicação e esforço, muito obrigado! Você foi parte essencial neste projeto.

Agradeço a **Maria Luisa Souto** por também ajudar a desenvolver este trabalho, pela grande amizade e parceria desses anos todos.

Agradeço ao **Cássio Volponi Carvalho** pela amizade, incentivo e ensinamentos na periodontia nesses anos todos.

Agradeço ao **Prof. Dr. João Batista Cesar Neto** por estar próximo e compartilhar muitos ensinamentos na periodontia, também pela amizade desses anos todos.

Agradeço ao **Marcelo Sirolli** que me mostrou e incentivou a seguir o caminho da pós-graduação em periodontia. Muito obrigado!

Agradeço a todos os meus colegas de pós-graduação, em especial **Daniela Yoshida, Ligia Ustulin, Thiago Reina, Leticia Gasparoni, Carlos Benitez, Herbert Horiuti, Marcelo Fonseca, Tomaz Alvez, Gloria Ramirez, Natali Shinabuko, Manuela Rocha, Mariane Sloniak e Catarina Rocha**, por todos os momentos compartilhados.

Agradeço a todos os professores da pós-graduação em Periodontia, por compartilhar conhecimento, e me fazer crescer no âmbito acadêmico e profissional: **Profa. Dra. Cristina Cunha Villar, Profa. Dra. Marinella Holzhausen Caldeira, Prof. Dr. Giorgio de Michelli, Prof. Dr. Giuseppe Romito, Prof. Dr. Luiz Lima, Profa. Dra. Marina Conde e Prof. Dr. Marco Antonio P. Georgetti.**

A **Marília**, secretária do departamento de periodontia, por ser sempre prestativa e me auxiliar em inúmeras questões.

À **banca avaliadora**, agradeço pela disponibilidade em avaliar e contribuir para a melhoria de meu trabalho.

À minha **família**, agradeço por me incentivarem e me darem forças sempre. Agradeço a **Nadja**, minha companheira por todo apoio dado ao longo dessa trajetória. Ao **Marcelo Cavalli, Rodrigo Yudi e Thiago Jum**, por toda amizade, conselhos e conversas ao longo de todo processo. Agradeço aos meus amigos **Marco Tsuguta, Anely Cavalli, Fabiana Tami, André Nascimento, Eloi Patucci e John Chen** por estarem presentes nessa jornada mesmo que indiretamente, desde a graduação.

Por fim, agradeço à **Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo**, por ser minha segunda casa desde 2005.

"Só existem 2 dias no ano que nada pode ser feito. Um se chama ontem e o outro se chama amanhã, portanto hoje é o dia certo para amar, acreditar, fazer e principalmente viver".

Dalai Lama

RESUMO

Oliveira BO. A eficácia do uso de antibióticos sistêmicos para o tratamento de peri-implantite: Uma revisão sistemática [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2022. Versão Corrigida.

Objetivo: Esta revisão sistemática (RS) visou avaliar as evidências atuais sobre a eficácia das técnicas de desbridamento cirúrgico e não cirúrgico no tratamento de lesões de peri-implantite com o uso adjunto de antibióticos sistêmicos. **Materiais e Métodos:** Foram pesquisados 3 bancos de dados eletrônicos (MEDLINE, Pubmed e Cochrane), juntamente com pesquisas manuais, para encontrar artigos relevantes. Ensaio clínico randomizado (ECRs) comparando grupo teste (antibióticos sistêmicos) e controle (sem antibióticos) no tratamento da peri-implantite (PI) com acompanhamento mínimo de 6 meses foram incluídos, os desfechos avaliados foram sangramento à sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS) ou supuração (SuP) e nível ósseo radiográfico (NOR), publicações de 1991 até setembro de 2021 foram incluídas. **Resultados:** Os principais resultados desta revisão sistemática demonstraram que o desbridamento cirúrgico e não cirúrgico com ou sem tratamento adjuvante de Antibióticos sistêmico proporcionaram magnitude semelhante de redução na inflamação clínica ao redor de implantes com PI. A meta-análise aponta que após 6 meses de acompanhamento os estudos não apresentaram diferença significativa entre os grupos teste e controle para a redução da PS, SS. Após 1 ano de acompanhamento desses estudos não houve diferença significativa no NOR dos implantes e no SS, em contrapartida foi encontrado diferença significativa favorável a intervenção com antibiótico sistêmico para a redução de PS. O risco de viés em todos os trabalhos foi considerado com algumas preocupações. **Considerações:** Os dados apresentados neste estudo sugerem que não há um benefício considerável que justifique a uso de antibióticos sistêmicos como parte de um protocolo de tratamento para a PI tanto para o desbridamento cirúrgico como o não cirúrgico, mas avaliando as características individuais de cada paciente e as características dos implantes a serem tratados seu uso pode ser considerado.

Palavras Chaves: Peri-implantite. Ensaio Clínico Randomizado. Antibióticos. Agentes Antibacterianos. Anti-infecciosos.

ABSTRACT

Oliveira BO. The effectiveness of systemic antibiotics for the treatment of peri-implantitis: A systematic review [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2022. Versão Corrigida.

Objective: To evaluate the updated evidence on the effectiveness of surgical and non-surgical debridement techniques in the treatment of peri-implantitis lesions with use adjunctive of the systemic antibiotics. **Materials and Methods:** The systemic search was conducted in 3 Electronic databases (MEDLINE, Pubmed and Cochrane), along with manual searches, to find relevant articles. Randomized controlled trials (RCTs) comparing test group (systemic antibiotics) and control group (no antibiotics) in the treatment of peri-implantitis (IP) with a follow-up period of ≥ 6 months were included. The outcomes evaluated were bleeding on probing (BoP), depth of probing (PD) or suppuration (SuP) and radiographic bone level (RBL), publications between 1991 to September 2021 were included. **Results:** The main results of this systematic review demonstrated that surgical and non-surgical debridement with or without adjuvant systemic antibiotic treatment provided a similar magnitude of reduction in clinical inflammation around IP implants. The meta-analysis shows that after 6 months of follow-up, the studies showed no significant difference between the test and control groups for the reduction of PD, BOP. After 1 year of follow-up of these studies, there was no significant difference in the RBL of the implants and in the BOP, on the other hand, a significant difference was found in favor of intervention with systemic antibiotics to reduce PD. The risk of bias in all papers was considered with some concerns. **Considerations:** The data suggest that there is not a considerable benefit that justifies the use of systemic antibiotics as part of a treatment protocol for IP for both surgical and non-surgical debridement, but evaluating the individual characteristics of each patient and the characteristics of the implants to be treated, the use of systemic antibiotics can be considered.

Keywords: Peri-implantitis. Randomized Clinical Trials. Antibiotics. Antibacterial Agents. Anti-infectives

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 4.1 - Critérios de inclusão e exclusão baseados na população, intervenção, controle, desfecho e desenho do estudo	30
Quadro 5.1 - Características dos estudos incluídos.....	39
Quadro 5.2 – Resultados individuais dos estudos	52
Diagrama 5.1 - Estratégia de busca	36
Figura 5.2 - Risco de viés dos estudos incluídos	43
Gráfico 5.3 - Risco de viés dos estudos incluídos.....	45
Figura 5.a - Meta-análise para comparação SS em 6 meses	55
Figura 5.b - Meta-análise para comparação SS em 1 ano.....	55
Figura 5.c - Meta-análise para comparação PS em 6 meses	55
Figura 5.d - Meta-análise para comparação PS em 1 ano.....	56
Figura 5.e - Meta-análise para comparação IG em 6 meses	56
Figura 5.f - Meta-análise para comparação IP em 6 meses.....	57
Figura 5.g - - Meta-análise para comparação NOR em 1 ano	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABS	antibióticos sistêmicos
AMX	amoxicilina
AZM	azitromicina
DBI	descontaminação da boca interira
DRA	desbridamento de retalho aberto
DNC-AB	desbridamento peri-implantar não cirúrgico com antibiótico
DNC-P	desbridamento peri-implantar não cirúrgico com placebo
ECR	ensaio clínico randomizado
IG	índice gengival
IP	índice de placa
IRAS	infecções associadas à assistência à saúde
Mod+	superfícies modificadas
Mod-	não modificadas
MTZ	metronidazol
NCI	nível clínico de inserção
NOR	nível ósseo radiográfico
PI	peri-implantite
PS	profundidade de sondagem
POR	perda óssea radiográfica
RAM	resistência antimicrobiana
RAR	raspagem e alisamento radicular
RS	revisão sistemática
RM	recessão mucosa
RoB 2.0	<i>revised cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>
ROG	regeneração óssea guiada
RPA	retalho posicionado apicalmente
SS	sangramento à sondagem
Sup	supuração à sondagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	JUSTIFICATIVA	25
3	OBJETIVOS	27
3.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	27
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	27
4	MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1	PROTOCOLO E REGISTRO	29
4.2	CRITÉRIOS DE ELEIÇÃO	29
4.3	FONTES DE INFORMAÇÃO ESTRATÉGIA DE PESQUISA E SELEÇÃO DE ESTUDOS	31
4.4	COLETA DE DADOS	31
4.5	RISCO DE VIÉS.....	32
4.6	SINTESE E ANÁLISE DE DADOS.....	33
5	RESULTADOS	35
5.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	35
5.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	37
5.3	RISCO DE VIÉS.....	40
5.3.1	Viés no Processo de Randomização	40
5.3.2	Viés nos Desvios da Intervenção Pretendida	40
5.3.3	Viés Devido a Dados Faltantes	41
5.3.4	Viés na Aferição dos Desfechos	41
5.3.5	Viés no Relato dos Desfechos	41
5.4	RESULTADOS INDIVIDUAIS DOS ESTUDOS	47
5.5	RESULTADOS DA META-ANÁLISE.....	50
5.6	SUCESSO DO TRATAMENTO.....	51
6	DISCUSSÃO	59
6.1	PRINCIPAIS RESULTADOS.....	59
6.2	AValiação DE QUALIDADE E LIMITAÇÕES	63
7	CONCLUSÃO	65
	REFERÊNCIAS	67

1 INTRODUÇÃO

Em 2017, a Academia Americana de Periodontia e a Federação Europeia de Periodontia colaboraram para apresentar uma atualização sobre doenças e condições peri-implantares e se definiu peri-implantite (PI) como "uma condição patológica associada à placa bacteriana que ocorre nos tecidos ao redor do implante dentário, caracterizado por inflamação na mucosa peri-implantar e subsequente perda progressiva do osso de suporte" (Berglundh et al., 2018).

A saúde peri-implantar é definida como ausência de sinais peri-implantares de inflamação do tecido mole, ausência de sangramento e/ou supuração após sondagem suave, nenhum aumento na profundidade de sondagem (PS) em comparação com visitas anteriores e ausência de perda óssea radiográfica (POR) além das mudanças no nível do osso crestal que ocorreram devido à remodelação óssea inicial após a colocação do implante (Berglundh et al., 2018; Renvert et al., 2018). A mucosite peri-implantar é caracterizada pela presença de sangramento e / ou supuração após sondagem suave com ou sem aumento de PS em comparação com exames anteriores e também ausência de alterações adicionais de POR que ocorreram após a remodelação inicial do osso (Berglundh et al., 2018; Renvert et al., 2018; Heitz-Mayfield e Salvi, 2018).

A definição de PI depende da presença ou ausência de registros anteriores. Utilizando registros anteriores existentes, a peri-implantite é definida como a presença de sinais peri-implantares de sangramento e / ou supuração após sondagem suave, aumento da PS em comparação com exames anteriores e presença de POR, além das alterações do nível ósseo crestal após a remodelação óssea inicial, que não deve ser $\geq 2\text{mm}$. (Berglundh et al., 2018). Há fortes evidências de que existe um risco aumentado de desenvolver PI em pacientes com histórico de periodontite crônica, habilidades de controle de placa deficientes e nenhum cuidado de manutenção regular após a terapia de implante. Os dados que identificam "tabagismo" e "diabetes" como potenciais fatores de risco/indicadores para peri-implantite são inconclusivos. (Schwarz et al., 2018)

Existem estudos epidemiológicos que investigaram a prevalência de doenças peri-implantares. Em uma revisão sistemática (RS) com meta-análise realizada em 2015 de 11 estudos epidemiológicos, a prevalência de mucosite peri-implantar nos estudos avaliados variou de 19 a 65% e peri-implantite variou de 1 a 47% (Derks & Tomasi., 2015). A prevalência de peri-implantite foi em uma RS de 29 estudos em 2018 foi de 12,8% (nível do implante) e 18,5% (nível do paciente) (Rakic et al., 2018). Outra revisão sistemática e meta-análise, incluindo 57 artigos, relatou uma gama mais ampla de prevalência de peri-implantite em nível de implante de 1,1% a 85% entre os estudos que foi justificada por uma alta heterogeneidade entres os estudos (Dreyer et al., 2018). Esta mesma revisão também relatou sobre o índice de peri-implantite, variando de 0,4% em 3 anos, a 43,9% em 5 anos após a restauração do implante.

Para o tratamento da PI são propostas abordagens cirúrgicas e não cirúrgicas, como primeira indicação de tratamento uma abordagem não cirúrgica com o desbridamento mecânico, com o uso de curetas, ultrassom, jato de ar abrasivo, terapia fotodinâmica, agentes químicos podem ser indicados. (Schwarz et al., 2015). Os objetivos da terapia cirúrgica são a descontaminação da superfície do implante, o estabelecimento de uma anatomia peri-implantar de tecido mole e duro positiva que promova a limpeza e, quando possível, a regeneração do defeito infra-ósseo. As abordagens cirúrgicas descritas para o tratamento da peri-implantite incluem: desbridamento de retalho aberto (DRA), retalho posicionado apicalmente (RPA) e regeneração óssea guiada (ROG) (Khoury et al., 2019).

Vários procedimentos para o tratamento da PI que diferem em termos de procedimento cirúrgico, método de limpeza de superfície, uso de agentes antimicrobianos e medidas adicionais foram propostos. A maioria dos protocolos terapêuticos envolve a administração de antibióticos sistêmicos (ABS), particularmente a combinação de amoxicilina (AMX) e metronidazol (MTZ) (Mombelli & Walter., 2019).

No tratamento não cirúrgico da PI, foi demonstrado que antibióticos sistêmicos e locais diminuem a SS e PS (Romanos et al., 2015). ABS como adjuvantes ao desbridamento mecânico tiveram um impacto positivo significativo no tratamento de superfícies de implantes modificadas, embora os antibióticos adjuvantes não tenham um efeito eficaz sobre as superfícies não modificadas (Carcuac et al., 2016).

Portanto, este estudo tem como objetivo principal avaliar a eficácia do uso de ABS no desbridamento cirúrgico e não cirúrgico para o tratamento da PI.

2 JUSTIFICATIVA

As evidências existentes sobre a eficácia do uso de ABS nas técnicas de desbridamento cirúrgico e não cirúrgico na descontaminação para PI ainda não estão elucidadas na literatura, embora seu uso seja comum na prática clínica. O acúmulo de biofilme ao redor dos implantes desempenha um papel crítico na patogênese da PI, que quando instaurada, pode haver necessidade de desbridamento e/ou descontaminação do implante para eliminação da microbiota bacteriana patogênica, tornando-se fundamental para o tratamento (Machtei, 2014). O uso de antibióticos como modalidade de tratamento adjuvante pode ter um efeito positivo sobre os resultados do tratamento, no entanto, ainda é incerto sobre a eficácia dessa terapia aplicada. Recentemente, o uso de antibióticos tornou-se controverso devido a uma preocupação global em torno do aumento da resistência aos antibióticos (*World Health Organization*, 2018). Assim, esta RS visou avaliar a eficácia do protocolo de desbridamento e descontaminação, com ou sem tratamento adjuvante, na presença de ABS para o tratamento das lesões de PI por meio de técnicas cirúrgicas ou não cirúrgicas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Verificar qual a eficácia do uso do ABS, em relação ao não uso, em parâmetros clínicos, no tratamento da PI.

Avaliar qual intervenção causa a maior resolução das lesões de PI.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a eficácia do uso do ABS, em relação ao não uso, em parâmetros radiográfico, no tratamento da PI.

- Analisar a estabilidade ou avanço da doença peri-implantar após o tratamento.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 PROTOCOLO E REGISTRO

Esta revisão sistemática foi descrita de acordo as diretrizes preferidas para Revisão Sistemática e Protocolos de Meta-Análise (*PRISMA-P*) (Moher et al., 2015) e o Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções (Sterne et al., 2019). Este protocolo de revisão foi registrado no *PROSPERO* (*International Prospective Register of Systematic Reviews hosted by the National Institute of Health Research, University of York, Centre for Reviews and Dissemination*) com o número de identificação [CRD4202124139](#).

4.2 CRITÉRIOS DE ELEIÇÃO

Os critérios de inclusão e exclusão foram baseados na população, intervenção, controle, desfecho e desenho do estudo (quadro 4.1)

Quadro 4.1 - Critérios de eleição		
	Critério de inclusão	Critério de exclusão
População	Pacientes humanos saudáveis recebendo tratamento para lesões de PI.	Estudos de pacientes humanos com doenças crônicas não controladas, comorbidades, estudos em animais e estudos in vitro.
Intervenção	Tratamento para PI cirúrgico ou não cirúrgico com o uso de ABS.	Tratamento de mucosite peri-implantar, cirurgia regenerativa e implantoplastia.
Controle	Tratamento para PI cirúrgico ou não cirúrgico sem o uso de ABS.	Estudos com o uso de outros tratamentos adjuvantes ao tratamento cirúrgico ou não cirúrgico para peri-implantite.
Desfecho	Resolução de peri-implantite, incluindo sobrevivência do implante e ausência de PS \geq 5 mm, SuP, SS e POR.	Estudos com acompanhamento inferior a 6 meses.
Desenho do estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR).	Outros tipos de estudos

Fonte: O autor

4.3 FONTES DE INFORMAÇÃO, ESTRATÉGIA DE PESQUISA E SELEÇÃO DE ESTUDOS

A base de dados eletrônicas, via PubMed, MEDLINE, Embase, LILACS e Cochrane Library, foram pesquisadas usando termos Medical Subject Headings (MeSH), palavras-chave e operadores calibrados. As pesquisas não tiveram restrição de idioma para permitir a captura do maior conjunto de estudos.

A pesquisa inicial foi feita em 09 de novembro de 2020 e atualizada em 28 de setembro de 2021, usando os termos MeSH:

#1 peri-implant disease OR peri implant disease OR peri-implant infection OR peri implantitis OR peri-implantitis

#2 antibiotic treatment OR antiseptic treatment OR adjunctive treatment OR Amoxicillin OR Metronidazole OR local drug delivery OR chlorhexidine chip OR Anti-infective agents OR azithromycin OR (doxycycline gel OR Controlled-delivery chlorhexidine chip versus amoxicillin/metronidazole as adjunctive antimicrobial therapy for generalized aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial)) OR minocycline

1 AND #2

4.4 COLETA DE DADOS

Os dados foram extraídos e registrados de forma independente pelos mesmos revisores (I.M.R.R. e B.O.O.) usando uma planilha de extração de dados que abordou os desfechos quantitativos e qualitativos dos artigos selecionados. As divergências

foram resolvidas por meio de dois revisores (C.M.P. e M.L.S.).

Em relação ao protocolo, foram extraídos os seguintes dados: citação e status de publicação, local da pesquisa, tipo de estudo, tipo de participantes, tipo de intervenção, tipos de medidas de resultado e qualidade da avaliação, cálculo do tamanho da amostra, método de randomização, ocultação de alocação, cegamento dos examinadores, risco de viés, análise estatística adequada, validade das conclusões, fonte de financiamento, conflito de interesse e notas.

4.5 RISCO DE VIÉS

Cada estudo recebeu avaliação de risco de viés de acordo com a ferramenta *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)* (Sterne et al., 2019). A avaliação de qualidade dos estudos foi realizada de maneira individual, por dois revisores distintos (B.O.O. e I.M.R.R.). Dois revisores (C.M.P. e M.L.S) foram responsáveis por resolver qualquer divergência. Esta ferramenta permitiu a análise de cada estudo em cinco domínios principais: (a) viés de seleção: foi analisado a geração da sequência aleatória dos participantes; (b) viés de performance: foram avaliadas as medidas utilizadas para realizar o cegamento dos participantes de pesquisa e o cegamento do operador; (c) viés de detecção: a análise das medidas empregadas para realizar o cegamento dos avaliadores de desfecho foi feita; (d) viés de atrito: foi avaliado se os dados relacionados aos desfechos estavam completos para cada desfecho principal; (e) outras fontes de viés: foi avaliado caso seja identificado outro viés não mencionado anteriormente.

De acordo com a avaliação dos domínios acima, os estudos foram classificados em:

- Baixo risco de viés: se todos os critérios foram atendidos.
- Algumas preocupações de viés: se um ou mais critérios foram parcialmente cumpridos ou não foram claramente descritos no artigo.
- Alto risco de viés: se um ou mais critérios não foram cumpridos.

4.6 SÍNTESE E ANÁLISE DOS DADOS

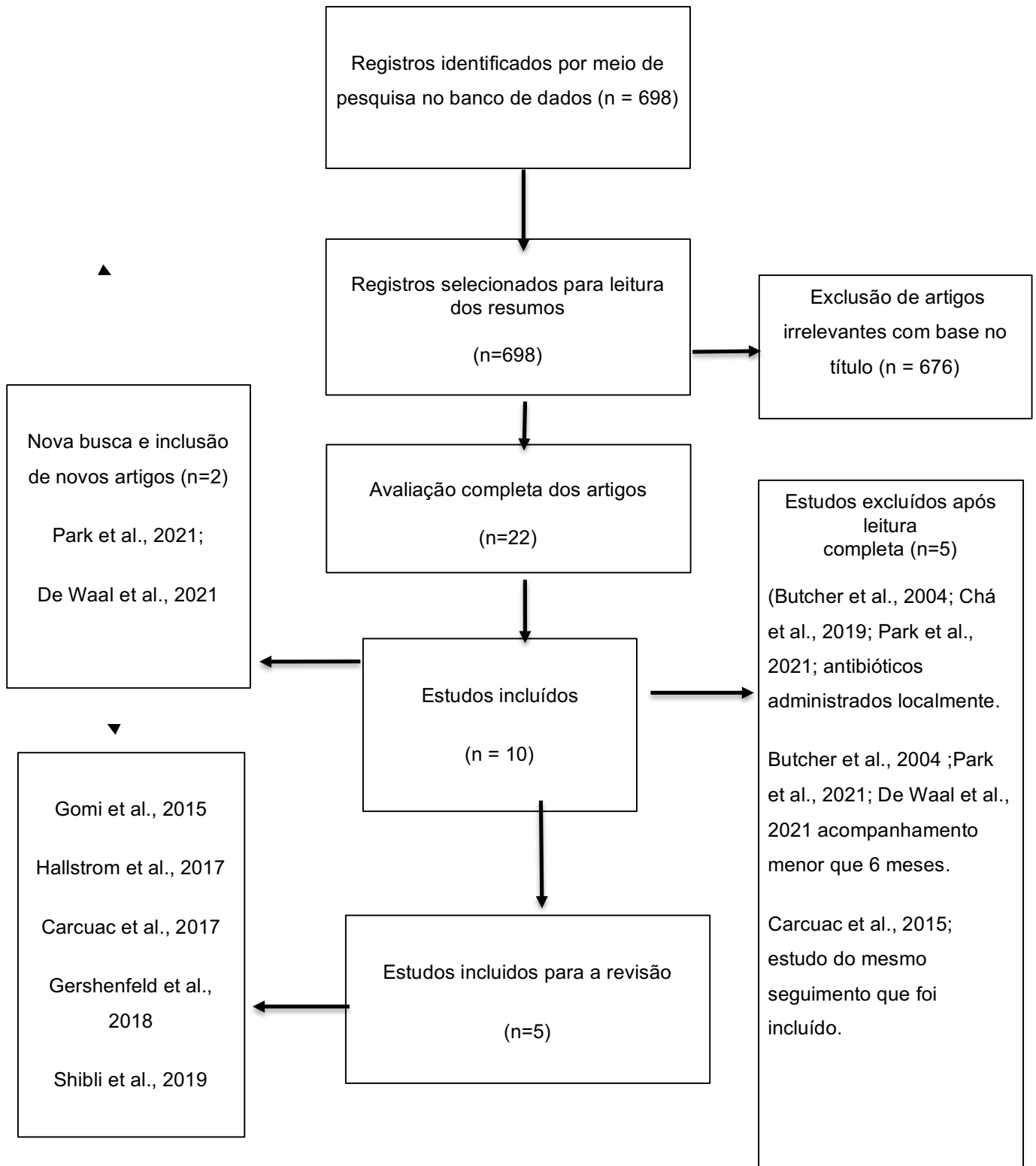
Para evitar viés causado por diferenças metodológicas entre os estudos uma meta-análise de efeitos aleatórios dos estudos selecionados foram aplicadas. Forest plots foram gerados usando o paciente como unidade de análise que representou graficamente a diferença nos resultados entre os grupos ABS e controle para todos os estudos incluídos. Para as diferentes intervenções dos estudos foram criados 2 subgrupos, tratamento cirúrgico e tratamento não cirúrgico da PI, os dados de cada grupo eram extraídos e tratados de forma independente. A heterogeneidade foi avaliada usando I^2 testes, que variaram de 0% a 100%; valores mais baixos representaram menor heterogeneidade. Análises de subgrupos foram utilizadas para avaliar as variáveis indutoras de heterogeneidade ou viés de resultados. Todas as análises estatísticas foram realizadas (por CMP e MMB) com o software Comprehensive Meta-Analysis (CMA) um P valor de 0,05 aplicado como nível de significância foi ajustado para P valor de 0,01 para tornar o resultado mais confiável quando analisado em testes múltiplos.

5 RESULTADOS

5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Na primeira fase, foram encontrados 698 artigos e lido todos os resumos, por dois operadores independentes (I.M.R.R. e B.O.O.), desta busca foram selecionados 22 ensaios clínicos randomizados (ECR), estes estudos foram lidos por completo pelos mesmos operadores. Foi feita uma atualização da busca com os mesmos termos, pelos mesmos operadores em 28 de setembro de 2021 e foi incluído mais 2 estudos. Na segunda fase, após verificar os critérios de eleição foram selecionados 10 artigos, dentre estes estudos, foi feita a exclusão pela falta de grupos de controle, todos os indivíduos incluídos receberam ABS, tratamento não cirúrgico, relatório recente sobre o mesmo material, antibióticos administrados localmente, acompanhamento menor que 6 meses. Os 6 estudos relacionados ao uso de ABS foram incluídos, sendo que um deles faz parte do mesmo estudo publicado anteriormente e este foi excluído. Um total de 5 estudos foram incluídos para a extração de dados e posterior análise qualitativa.

Diagrama 5.1 - Estudos Seleccionados



Fonte.. O autor.

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

As características dos estudos incluídos são mostradas na quadro 5.1. No total, 138 indivíduos foram incluídos. A evidência de perda POR ao redor dos implantes foi um dos critérios de inclusão em todos os estudos, assim como PS e SS e/ou SuP, especificados na quadro 5.1. O tempo de carga mínimo dos implantes variou de 1 a 5 anos.

A periodontite crônica coexistente foi relatada em todos os indivíduos nos estudos de Gomi et al., (2015) e Hallström et al. (2017), no estudo de Carcuac et al. (2017) em 55 dos 67 indivíduos e no estudo de Gershenfeld et al., (2018) em 8 dos 17 indivíduos. No estudo de Shibli et al. (2017) não houve relato da periodontite entre os grupos. Diabetes Mellitus foi relatado em 2 participantes no estudo de Carcuac et al., (2017) os outros estudos foram critério de exclusão. O tabagismo estava presente em 12 e 23 indivíduos dos estudos de Hallström et al. (2017) e Carcuac et al. (2017) respectivamente.

Os critérios de exclusão de Shibli et al. (2019) foram os seguintes: gravidez, tabagismo atual, qualquer doença sistêmica que pudesse afetar a progressão da peri-implantite; Doença sistêmica não controlada, terapia com antibióticos ou anti-inflamatórios nos 6 meses anteriores; e alergia a MTZ e AMX. Os critérios de exclusão de Gershenfeld et al. (2018) foram doença periodontal não tratada, tabagismo definido como mais de 5 cigarros/dia, índice de placa acima de 25%, uso de antibióticos nos últimos 6 meses, história de alergia a Azitromicina (AZM) ou outros antibióticos macrolídeos, pacientes com arritmias cardíacas conhecidas, mulheres grávidas e lactantes e implantes inacessíveis à sondagem peri-implantar.

O estudo de Hallström et al. (2017) avaliou radiograficamente e clinicamente a PI e selecionou apenas 1 implante por participante e em indivíduos com mais de um, o implante com as piores condições clínicas foi estudado, embora todos tenham sido tratados. Foram excluídos indivíduos com (1) diabetes mellitus não controlada, (2) necessidade de profilaxia antibiótica, (3) medicamentos anti-inflamatórios ou medicamentos com efeitos gengivais conhecidos e (4) qualquer história de administração sistêmica de antibióticos durante o 3 meses anteriores.

Os critérios de exclusão de Gomi et al. (2015) incluíram tratamento com ABS ou tópicos nos 3 meses anteriores, alergia a antibióticos macrolídeos, doença

sistêmica ou medicação associada a manifestações periodontais e tabagismo atual ou histórico de tabagismo nos 5 anos anteriores ao estudo.

Os critérios de exclusão de Carcuac et al. (2017) foram o comprometimento da saúde geral, antibioticoterapia sistêmica durante os últimos 6 meses e alergia à penicilina.

Quadro 5.1 – Características dos estudos incluídos

Estudo e País	Desenho do estudo	Tamanho da amostra (indivíduos/ implantes no início do estudo)	Idade/ média	Tipo de estudo	Resumo de Definição de Peri-Implantite			Histórico de periodontite
					Profundidade de Sondagem(PS)	Perda de Osso	Sangramento ou supuração a sondagem	
Gomi et al., 2015 (Japão)	ECR	N=20 N=?	66.7	Paralelo	> 5 mm	≤ 2 mm	Positivo	Todos
Hallstrom et al., 2017 (Suíça)	ECR	N=39 N=39 (implantes)	69.9	Paralelo	≥ 5 mm	≥ 2 mm	Positivo	Todos
Carcuac et al., 2017(Suíça)	ECR	N=67 N=121 (implantes)	64.7	Paralelo	> 5 mm	> 3 mm	Positivo	55
Gershenfeld et al., 2018 (Australia)	ECR	N=17 N=22 (implantes)	61.9	Paralelo	≥ 5 mm	> 2 mm	Positivo	8
Shibli et al., 2019 (Brasil)	ECR	N=40 N=40 (implantes)	58.5	Paralelo	≥ 5 mm	> 4 mm	Positivo	Não informado

Quadro 5.1 – Características dos estudos incluídos. (continuação)

	Tempo De seguimento	Grupo Teste	Grupo Controle	Tratamento cirúrgico ou não cirúrgico	Tratamento Mecânico	Tratamento com Antibiótico Sistêmico		Desfecho Primário
						Princípio Ativo	Posologia	
Gomi et al., 2015 (Japão)	1 ano	N=10	N=10 Não Placebo	Não cirúrgico	Raspagem e alisamento com curetas	AZM	500mg/ dia/ 3dias	O PS e a porcentagem de SS foram determinados em seis locais em cada dente natural e implante.
Hallstrom et al., 2017 (Suíça)	1 ano	N=20	N=19 Não Placebo	Cirúrgico	Curetas e gazes de algodão embebidas em solução salina	AZM	250mg/ 2 x dia/ 3dias	A mudança no PS ao longo do tempo entre os grupos.
Carcuac et al., 2017(Suíça)	3 anos	N=52	N=48 Não Placebo	Cirúrgico	Curetas revestidas de titânio	AMX	750mg/ 2 x dia/ 10 dias	Ausência de perda óssea adicional após a terapia, ou seja, nenhuma POR >0,5 mm do tempo inicial.
Gershenfeld et al., 2018 (Australiã)	6 meses	N=8	N=9 Placebo	Não cirúrgico	Desbridamento mecânico	AZM	500mg/ dia/ 3dias	Inflamação gengival que inclui SS e SuP, PS e retração da margem gengival (recessão em mm).

Shibli et al., 2019 (Brasil)	1 ano	N=20	N=20 Placebo	Não cirúrgico	Curetas teflon	de AMX, MTZ	400 mg MTZ and 500 mg AMX/ 3 x dia/ 14 dias	Presença de placa visível, SS e SuP. Além disso, a PS (distância em mm da margem peri- implantar até o fundo da bolsa) e a inserção clínica (distância em mm da junção do pilar do implante até o fundo da bolsa) foram verificadas em seis locais por implante.
------------------------------------	-------	------	-----------------	------------------	-------------------	----------------	--	--

Conclusão

5.3 RISCO DE VIÉS

5.3.1 Viés no Processo de Randomização

Hallstrom et al. (2017), relatou o cálculo do tamanho da amostra. Os estudos de Hallstrom et al. (2017), Carcuac et al. (2017), Gershenfeld et al. (2018) e Shibli et al. (2019) relataram o método da geração de sequência aleatória (sequência gerada por computador), o estudo Gomi et al. (2015), apenas mencionou que foi randomizado, no entanto não explicaram como foi feita a randomização.

5.3.2 Viés nos Desvios da Intervenção Pretendida

Em relação ao cegamento dos participantes, os estudos de Gershenfeld et al., (2018) e Shibli et al., (2019), usaram placebo no grupo controle. Carcuac et al., (2017) subdividiu os grupos teste e controle acrescentando o uso de antisséptico

e/ou solução salina. O sigilo de alocação dos participantes foi descrito apenas nos estudos de Hallstrom et al., (2017), Carcuac et al., (2017) e Gershenfeld et al., (2018).

5.3.3 Viés Devido a Dados Faltantes

Não houve perda de seguimento nos resultados dos estudos de Gomi et al. (2015), Shibli et al. (2019). Os estudos de Hallstrom et al. (2017), Carcuac et al. (2017) e Gershenfeld et al. (2018) tiveram perda de seguimento dos resultados, mas foi descritos os motivos e suas ocorrências.

5.3.4 Viés na Aferição dos Desfechos

No estudo de Carcuac et al. (2017), os examinadores foram calibrados e desconheciam a exposição no seguimento. O estudo de Hallstrom et al. (2017), o examinador do estudo não teve acesso a informações sobre a atribuição de randomização e procedimentos do estudo até depois do término do estudo, as análises microbiológicas e estatísticas foram realizadas com identificação dos grupos codificados. Gershenfeld et al. (2018) relata que o procedimento de tratamento foi fornecido por um operador que permaneceu cego para a alocação do grupo de tratamento. Os estudos de Gomi et al. (2015) e Shibli et al. (2019) não descrevem como foi feito o cegamento do examinador.

5.3.5 Viés no Relato dos Desfechos

Carcuac et al. (2017), fez um registro retrospectivo, que começou a incluir pacientes em 2013 e o protocolo foi registrado em 2016 no clinicaltrials.gov. Gershenfeld et al. (2018) descreveu o registro do estudo no “*The Australian*

Register of Therapeutic Goods” mas não foi encontrado. Os demais estudos não tiveram registros.

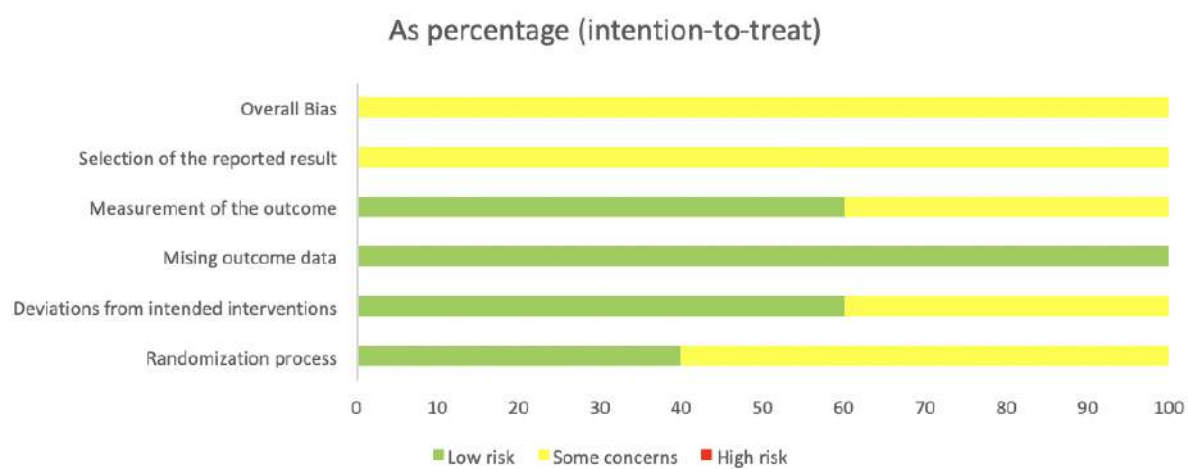
No geral o resultados do risco de viés estão descritos na Figura 5.2 e no Gráfico 5.3

Figura 5.2 – Risco de viés dos estudos incluídos

Intention-to-treat	Unique ID	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	1 - Gomi et al., 2015	1	!	!	+	+	!	!	+
	2 - Carcuac et al., 2017	1	!	+	+	+	!	!	!
	3 - Hallstrom et al., 2017	1	+	+	+	+	!	!	-
	4 - Gershenfeld et al., 2018	1	+	+	+	!	!	!	
	5 - Shibli et al., 2019	1	!	!	+	!	!	!	D1 Randomisation process
									D2 Deviations from the intended interventions
									D3 Missing outcome data
									D4 Measurement of the outcome
									D5 Selection of the reported result

fonte.. O autor

Gráfico 5.3 – Risco de viés dos estudos incluídos



fonte.. O Autor

5.4 RESULTADOS INDIVIDUAIS DOS ESTUDOS

Os resultados individuais dos estudos incluídos são mostrados na quadro 5.2

Gomi et al. (2015) relatam que no tempo inicial não houve diferença significativa entre os grupos com ABS (teste) e sem antibiótico (controle) para a PS de dentes naturais (3,62 - 0,77 mm vs 3,52 - 0,52 mm; $p = 0,784$) ou implantes (4,28 - 0,85 mm vs 4,35 - 0,22 mm; $p = 0,833$). Uma semana após a realização do Descontaminação da Boca Inteira (DBI) associado a Raspagem e Alisamento Radicular (RAR), houve diferença significativa entre os grupos teste e controle para a PS de dentes naturais (2,46 - 4,3 mm vs 3,32 - 0,67; $p = 0,011$), mas a diferença não foi significativa para implantes. Houve uma diferença significativa entre os grupos teste e controle para a PS de dentes naturais e implantes em 1, 3, 6, 9 e 12 meses após DBI-RAR (todos $p < 0,05$). No início do estudo não houve diferença significativa entre os grupos teste e controle para a porcentagem de sítios SS-positivos em dentes naturais (19,2 - 4,8% vs 18,5 - 2,9%; $p = 0,454$) ou implantes (27,9 - 4,3% vs 25,7% - 2,8%; $p = 0,518$). No entanto, houve uma diferença significativa entre os grupos teste e controle para a porcentagem de locais SS-positivos em ambos os dentes naturais e implantes em todos os pontos de exame após a conclusão do DBI-RAR. No início do estudo, o Índice Gengival 2 foi a mais prevalente em ambos os grupos. A pontuação IG melhorou após DBI-RAR em ambos os grupos, mas a melhora foi mais pronunciada no grupo de teste em comparação com o grupo controle para implantes e dentes naturais.

Carcuac et al. (2017) relataram um ganho de NOR de 0,32mm ($\pm 1,35$) nos grupos que receberam antibióticos sistêmicos (ABS+), enquanto uma perda radiográfica do nível ósseo de 0,51mm ($\pm 1,87$) foi observado nos grupos sem antibióticos (ABS-). No entanto, o efeito positivo dos antibióticos sistêmicos desapareceu após 1 ano. Do primeiro ano ao terceiro ano, uma pequena perda óssea média foi detectada em todos os quatro grupos: Grupo 1 e 2 (ABS+) 0,21mm ($\pm 0,94$) e Grupo 3 e 4 (ABS-) 0,06mm ($\pm 1,37$). Comparado com o tempo inicial o aumento da PS (> 5 mm) foi observado em 35% dos implantes em 3 anos. ABS diminuíram a probabilidade de PS > 5 mm em implantes com superfícies modificadas (Mod+) de 58% para 34%. Um efeito oposto foi observado em implantes não modificados (Mod-

) (AB-: 9%; AB+: 22%). Após 1 ano de acompanhamento, os implantes com características de Mod+ tiveram uma perda óssea prevista de 1,3 mm, que foi observada quando o tratamento cirúrgico não foi complementado com antibióticos. O uso de antibióticos neste grupo de implantes resultou em ganho ósseo previsto de 0,3 mm. Os benefícios dos ABS foram limitados ao primeiro ano de acompanhamento, não houve diferença significativa após 3 anos entre as intervenções. Os ABS não tiveram efeito em termos de redução do SS após 3 anos e a redução média geral do PS foi de 2,7mm (\pm 2,4). Dos 121 implantes incluídos, 69% foram tratados com sucesso de acordo com os autores (sem perda óssea $>$ 0,5 mm).

Hallström et al. (2017) relataram um ganho de nível ósseo não significativo de 0,6 mm em pacientes que receberam ABS e 0,4 mm no grupo controle sem ABS, os tecidos moles de todos os implantes apresentavam SS no início do estudo. As pontuações de SS após DBI em 12 meses nos grupos controle e teste foram 13,3% (\pm 11,1) e 12,4% (\pm 9,2), respectivamente ($p= .8$). A análise estatística não conseguiu demonstrar diferenças entre os grupos nas pontuações de SS em 12 meses. A diferença média na redução dos valores de PS no início do estudo e 1 ano foi de 1,7mm (\pm 1,1; $p<.001$) no grupo teste e 1,6mm (\pm 1,5; $p<.001$) no grupo controle foi significativa para as duas intervenções, mas não entre os grupos. Análise de dados clínicos entre o início e o 1 ano (independente da atribuição do grupo de estudo) identificou uma redução no PS entre o início e o final com uma diferença média de PS: 1,4 mm, $SD\pm$ 1,3, 95% CI: 1,0, 1,8, $p<.001$). Consistentemente, um ganho médio de osso alveolar em implantes avaliados a partir de radiografias também foi significativo (diferença média: 0,4 mm, SE diferença média: 0,2 mm, 95% CI: 0,0, 0,8, $p<.05$). O resultado clínico bem-sucedido foi baseado na evidência de PS \leq 5 mm, sem supuração, sem SS nos locais do implante e perda óssea \leq 0,5 mm entre o início do estudo e após 1 ano. Com base nos dois grupos de tratamento, 11/31 indivíduos (35,5%) apresentaram com um resultado de tratamento bem sucedido. Um resultado de estudo bem-sucedido foi identificado em sete indivíduos (46,7%) no teste e quatro indivíduos (25%) no grupo controle.

Gershenfeld et al, (2018) descreveram que nenhuma diferença estatisticamente significativa ($P >0,05$) foi encontrada ao comparar os grupos AZM (teste) e placebo (controle) em qualquer uma das variáveis medidas no pré-

tratamento. Comparações pareadas usando correções de Bonferroni mostraram diferenças significativas entre os grupos no dia 7 ($P = 0,01$), dia 21 ($P = 0,02$) e dia 180 ($P = 0,01$). Com exceção do ponto de tempo do dia 0, o grupo placebo apresentou consistentemente uma porcentagem média de SS mais alta do que o grupo AZM. O grupo AZM mostra uma redução maior na supuração do que o grupo placebo quando expresso em porcentagem de supuração. Ambos os grupos mostram uma redução no PS como resultado do tratamento, mas o grupo AZM mostrou consistentemente uma redução maior do que o grupo placebo com diferenças significativas no dia 21 ($P = 0,02$), dia 90 ($P = 0,02$) e dia 180 ($P = 0,05$). Ao comparar os índices clínicos, IG e Índice de Placa (IP), os resultados entre os grupos foram menos claros. O grupo AZM teve uma pontuação IG média mais baixa do que o grupo placebo na maioria dos pontos de tempo com as diferenças estatisticamente significativas no dia 7 ($P = 0,05$), dia 21 ($P = 0,01$) e dia 180 ($P = 0,04$). Ambos os grupos mostraram uma redução acentuada na PI imediatamente após o tratamento e, posteriormente, um nível estável sem diferenças significativas entre os grupos em qualquer ponto de tempo de coleta de dados. A mudança no nível ósseo registrada antes e após a terapia (dia 0 e dia 180) em cada paciente foi calculada comparando as medidas pré e pós-tratamento e não houve significância estatística ao comparar as médias dos grupos.

Shibli et al. (2019) relataram que nenhum dos parâmetros clínicos avaliados diferiu significativamente entre os grupos no início do estudo. Ambos os protocolos de tratamento desbridamento peri-implantar não cirúrgico com antibiótico (DNC-AB) e placebo (DNC-P) melhoraram todos os parâmetros clínicos ($p < 0,05$ entre a linha de base e 1 ano) e nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os dois grupos em 1 ano ($p > 0,05$), incluindo o porcentagem de implantes que obtiveram sucesso no tratamento em 1 ano (PS < 5 mm, sem SS e sem perda óssea), que foi de 50% no DNC-P e 65% no grupo DNC-AB. Entre o início e 1 ano, a redução de PS foi de 1,8mm ($\pm 0,2$) no grupo DNC-P e 3,1mm ($\pm 1,2$) no DNC-AB, enquanto o ganho de nível clínico de inserção (NCI) foi de 1,4mm ($\pm 0,8$) e 2,6mm ($\pm 1,5$), respectivamente. Essas diferenças não foram estatisticamente significativas entre os grupos.

5.5 RESULTADOS DA META-ANÁLISE

Uma meta-análise foi realizada nos 5 estudos para estimar a diferença da média ponderada dos desfechos clínicos entre os tratamentos ABS e controle. Os subgrupos criados para as intervenções do tratamento cirúrgico e tratamento não cirúrgico avaliaram SS em 180 dias, PS em 180 dias e 1 ano, IG em 180 dias, IP em 180 dias e mudança de nível ósseo em 1 ano.

Três estudos administraram ABS no tratamento não cirúrgico e relataram os resultados no desfecho de SS em 180 dias (Gomi et al., 2015; Gershenfeld et al., 2018; Shibli et al., 2019). Em geral, o uso de antibióticos sistêmicos adjuvantes teve diferença significativa em relação aos controles para redução da profundidade de sondagem quando levado em consideração o modelo de efeito comum (SMD = 0,60; IC 95%, 0,09 a 1,11; $P < 0.01$). No entanto, a análise do efeito aleatório, que tem maior poder de avaliação para os desfechos com subgrupos, não apresentou diferença significativa entre as intervenções (SMD = 1,74; IC 95%, -0,83 a 4,32; $P < 0.01$), uma alta heterogeneidade foi encontrada neste subgrupo ($I^2 = 92\%$) (Fig. 5a). Os mesmos estudos avaliaram os resultados de 1 ano para SS e a análise do efeito aleatório não demonstrou diferença significativa entre os grupos (SMD = 1.19; IC, -1,11 a 3,49; $P < 0.01$), houve uma alta heterogeneidade entre os estudos $I^2 = 90\%$ (Fig. 5b). Os resultados desses estudos também geraram os dados de PS em 180 dias, que não apresentou diferença estatisticamente significante entre as intervenções (SMD = 0.31; IC, -0.81 a 1,44; $P < 0.05$), sua heterogeneidade foi alta com $I^2 = 77\%$ (Fig. 5c).

Quatro estudos foram divididos em 2 subgrupos para avaliar a PS em 1 ano (Carcuac et al., 2017; Hallström et al., 2017; Gomi et al., 2015; Shibli et al., 2019). Os resultados foram estatisticamente significantes sendo mais favoráveis ao uso do ABS para a redução de PS após 1 ano de acompanhamento tanto no modelo de efeito comum quanto no modelo de efeito aleatório (SMD = 0.74; IC 95%, 0,02 a 1,46; $P < 0.01$), uma alta heterogeneidade dos estudos foi demonstrado ($I^2 = 78\%$) (Fig 5d).

Dois estudos de ABS no tratamento não cirúrgico relataram os resultados no desfecho de IG em 180 dias (Gershenfeld et al., 2018; Shibli et al., 2019). Os estudos avaliados não tiveram diferença significativa para a redução do IG (SMD = 0.51; IC 95%, -0,36 a 1,38; $P < 0.05$), uma moderada heterogeneidade foi presente nos

estudos $I^2 = 54\%$ (Fig. 5e). Os mesmos estudos também relataram os resultados para IP em 180 dias e não apresentaram diferença significativa entre eles (SMD = 0.02; IC, -0,50 a 0,55; $P < 0.05$), o $I^2 = 0\%$ demonstrou baixa heterogeneidade (Fig. 5f).

Três estudos relataram a mudança de nível ósseo radiográfico em 1 ano (Carcuac et al., 2017; Hallström et al., 2017; Shibli et al., 2019). Os subgrupos não apresentaram diferença significativa entre o uso ou não do ABS na preservação do NOR de 1 ano (SMD = 0.22; IC 95%, -0,21 a 0,64; $P < 0.01$), o I^2 demonstrou moderada heterogeneidade (Fig. 5g).

5.6 SUCESSO DO TRATAMENTO

O sucesso do tratamento foi definido de forma semelhante em três estudos: profundidade de sondagem ≤ 5 mm, sem sangramento ou supuração à sondagem e perda óssea não ou inferior a 0,5 mm após 6 meses ou 12 meses de acompanhamento. Os estudos de Carcuac et al. (2017), Hallström et al. (2017); Shibli et al. (2019) não mostraram diferenças significativas entre os grupos com ABS e controle na resolução da PI.

Hallstrom et al., 2017 (Suíça)	Tratamento Cirúrgico com antibiótico sistêmico (ABS) e sem ABS	Redução PS (não avaliado) Redução de SS (não avaliado) Nível ósseo (não avaliado)	Redução PS (1.7mm) Redução de SS (12.4%) Nível ósseo (0.6mm)	Redução PS (não avaliado) Redução de SS (não avaliado) Nível ósseo (não avaliado)	Redução PS (não avaliado) Redução de SS (não avaliado) Nível ósseo (não avaliado)	Redução PS (1.6mm) Redução de SS (13.3%) Nível ósseo (0.4mm)	Redução PS (não avaliado) Redução de SS (não avaliado) Nível ósseo (não avaliado)	O tratamento cirúrgico da peri-implantite com tratamento adjuvante com azitromicina não forneceu benefícios clínicos de 1 ano nas alterações do PPD, alterações microbiológicas ou na avaliação do resultado do tratamento combinado em comparação com o desbridamento do retalho aberto sozinho.
Carcuac et al., 2017(Suíça)	Tratamento Cirúrgico com antibiótico sistêmico (ABS) e sem ABS	Redução PS (não avaliado) Redução de SS (não avaliado) Nível ósseo (não avaliado)	Redução PS (3.66) Redução de SS (não avaliado) Nível ósseo (0.53mm)	Redução PS (3.0mm) Redução de SS (não avaliado) Nível ósseo (0.32mm)	Redução PS (não avaliado) Redução de SS (não avaliado) Nível ósseo (não avaliado)	Redução PS (3.1mm) Redução de SS (não avaliado) Nível ósseo (-0.45mm)	Redução PS (2.4mm) Redução de SS (não avaliado) Nível ósseo (0.51mm)	O tratamento cirúrgico da peri-implantite é eficaz e os resultados da terapia são afetados pelas características da superfície do implante. Os benefícios potenciais dos antibióticos sistêmicos não são sustentados por 3 anos.
Gershenfeld et al., 2018 (Australia)	Tratamento Não Cirúrgico com antibiótico sistêmico e Placebo	Redução PS (0.12mm) Redução de SS (59.33%) Nível ósseo (0.21mm)	Redução PS (não avaliado) Redução de SS (não avaliado) Nível ósseo (não avaliado)	Redução PS (não avaliado) Redução de SS (não avaliado) Nível (não avaliado)	Redução PS (1.21mm) Redução de SS (20.75%) Nível ósseo (-0.01mm)	Redução PS (não avaliado) Redução de SS (não avaliado) Nível ósseo (não avaliado)	Redução PS (não avaliado) Redução de SS (não avaliado) Nível ósseo (não avaliado)	Em conclusão, este estudo descobriu que o uso adjuvante do AZM é benéfico no manejo da periimplantite, particularmente na resolução da inflamação dos tecidos moles.

Shibli et al., 2019 (Brasil)	Tratamento Não Cirúrgico com antibiótico sistêmico e Placebo	<p>Redução PS (3.1mm)</p> <p>Redução de SS (46.2%)</p> <p>Nível ósseo (não avaliado)</p>	<p>Redução PS (3.1mm)</p> <p>Redução de SS (51%)</p> <p>Nível ósseo (0.41mm)</p>	<p>Redução PS (não avaliado)</p> <p>Redução de SS (não avaliado)</p> <p>Nível ósseo (não avaliado)</p>	<p>Redução PS (2.1mm)</p> <p>Redução de SS (48.4%)</p> <p>Nível ósseo (não avaliado)</p>	<p>Redução PS (1.8mm)</p> <p>Redução de SS (44.7%)</p> <p>Nível ósseo (0.47mm)</p>	<p>Redução PS (não avaliado)</p> <p>Redução de SS (não avaliado)</p> <p>Nível ósseo (não avaliado)</p>	<p>Os resultados deste estudo não suportam o uso adjuvante de MTZ + AMX sistêmico para o tratamento não cirúrgico da peri-implantite. Além disso, a obtenção de sucesso clínico (PD <5 mm, sem BoP e sem perda óssea) em apenas metade dos pacientes de ambos os grupos de tratamento indica que os atuais protocolos de tratamento não cirúrgico são frequentemente insuficientes para tratar casos graves de peri-implantite.</p>
------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Conclusão.

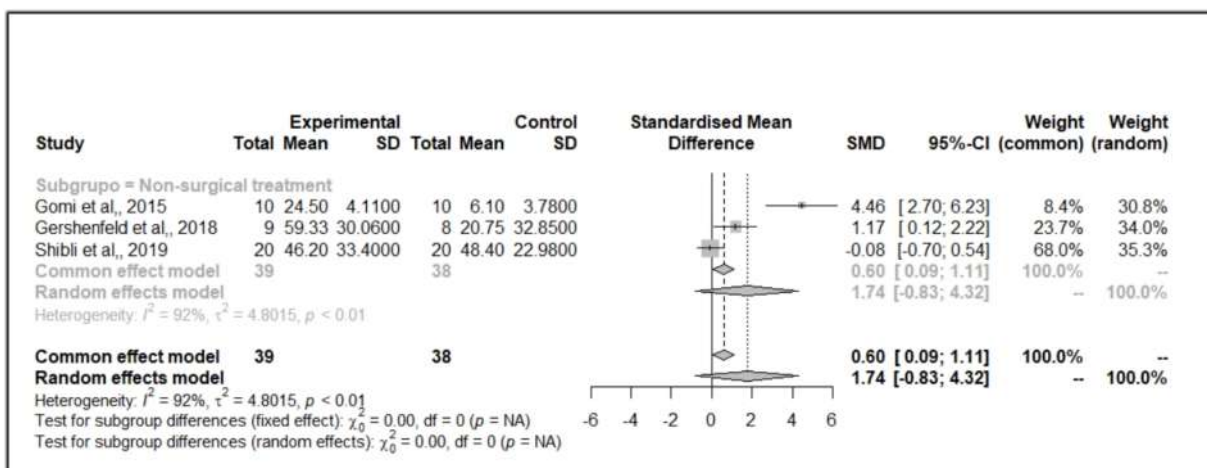


Figura 5a –Meta-análise para comparação de SS em 6 meses

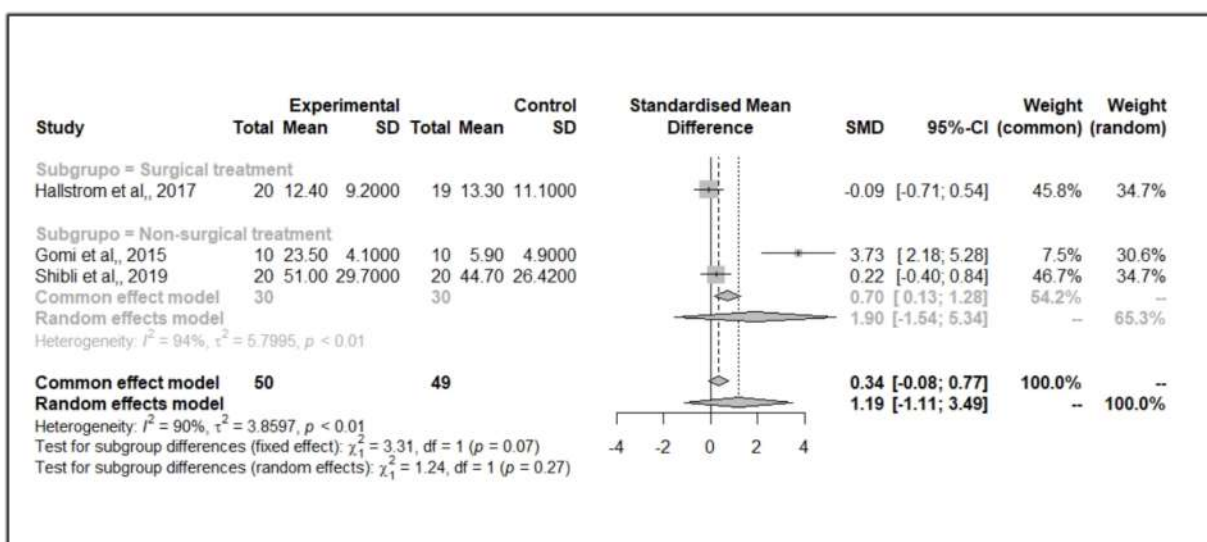


Figura 5b –Meta-análise para comparação de SS em 1 ano

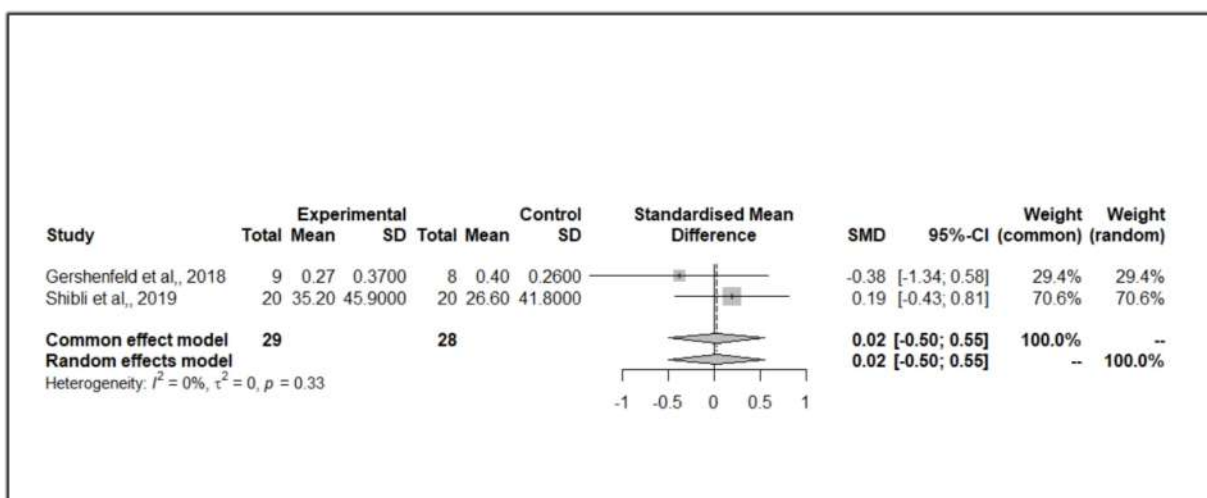


Figura 5c –Meta-análise para comparação de PS em 6 meses

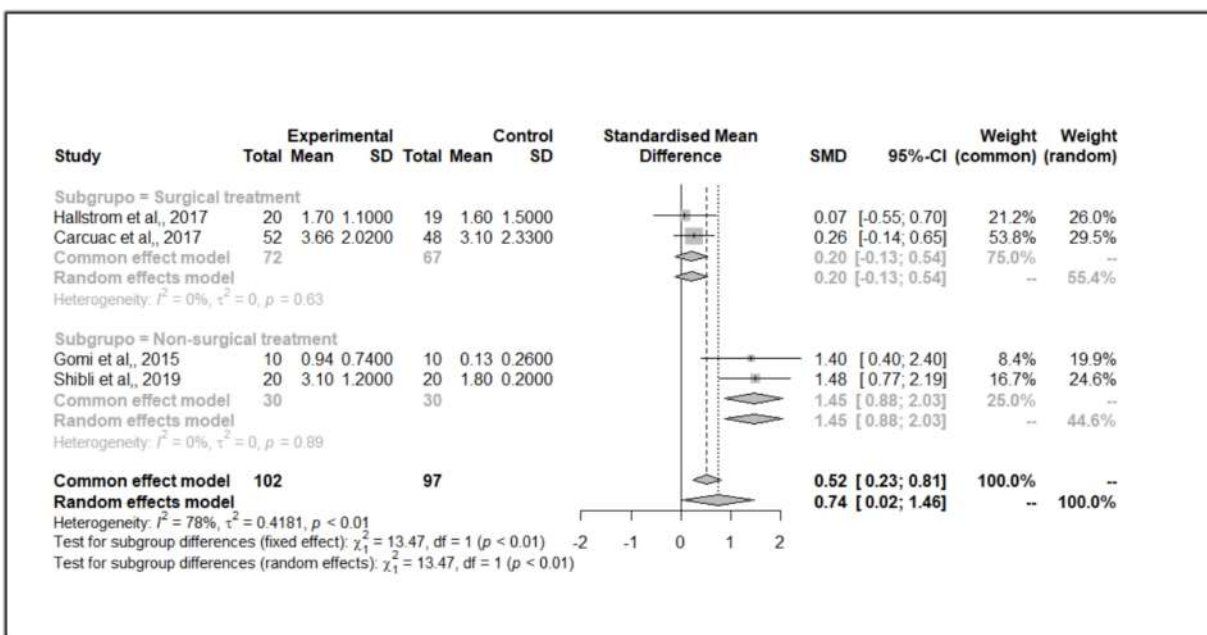


Figura 5d –Meta-análise para comparação de PS em 1ano.

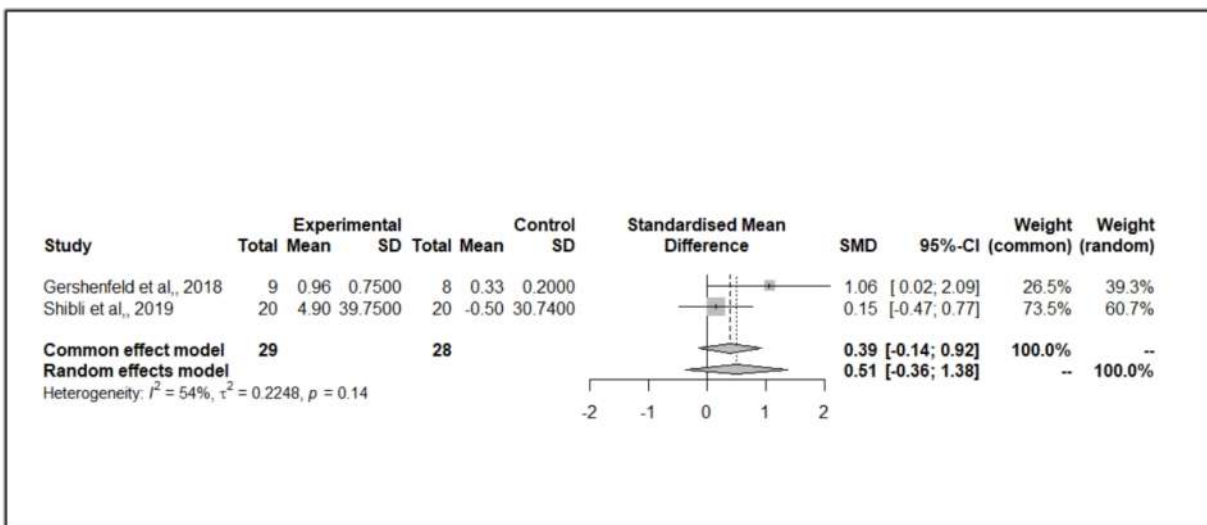


Figura 5e –Meta-análise para comparação de IG em 6 meses

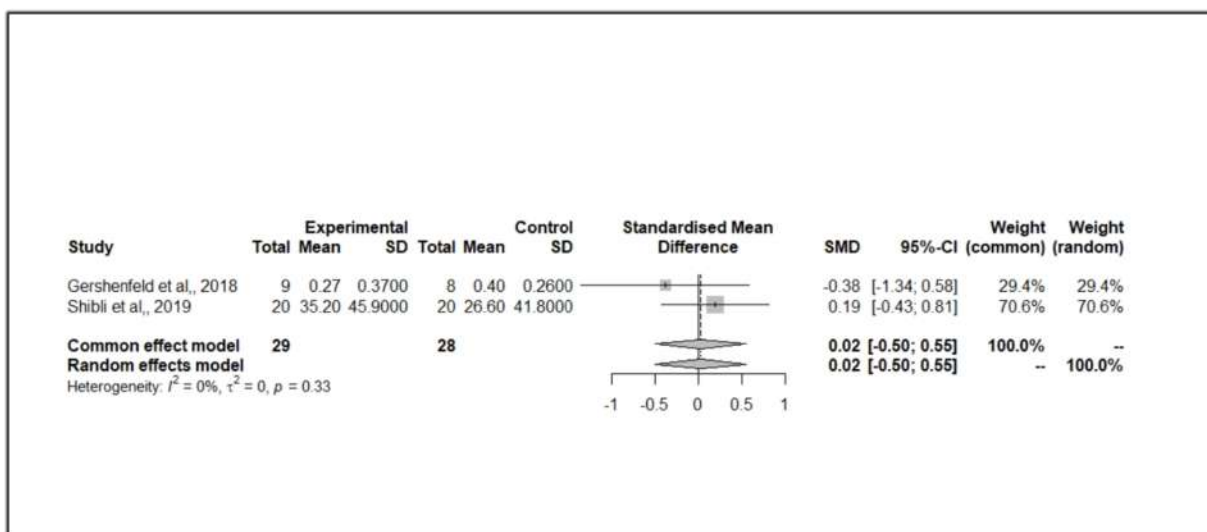


Figura 5f –Meta-análise para comparação de IP em 6 meses

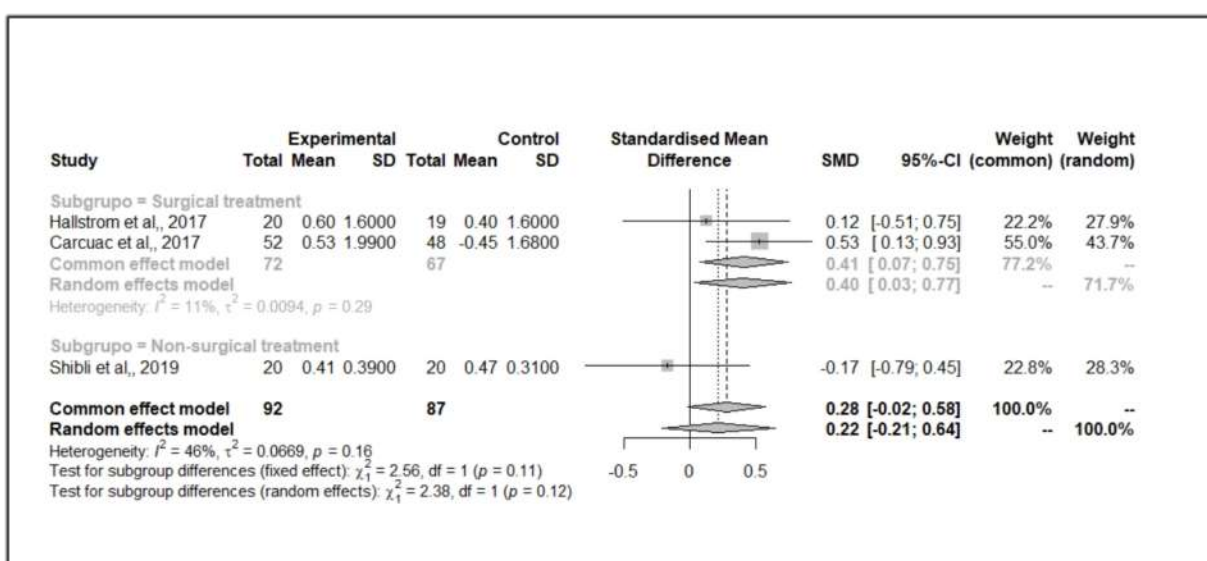


Figura 5g –Meta-análise para comparação de NOR em 1 ano

6 DISCUSSÃO

6.1 PRINCIPAIS RESULTADOS

Os principais resultados desta revisão sistemática demonstraram que o desbridamento cirúrgico e não cirúrgico com ou sem tratamento adjuvante de ABS proporcionaram magnitude semelhante de redução na inflamação clínica ao redor de implantes com PI, mas com alguns desfechos significativos a serem considerados.

A meta-análise aponta que após 6 meses de acompanhamento os estudos não apresentaram diferença significativa entre ABS e controle para a redução da PS, SS, IP, IG e apresentou uma heterogeneidade alta em SS e PS, moderada em IG e baixa em IP, trazendo certa preocupação em relação a qualidade da evidência. Após 1 ano de acompanhamento desses estudos não houve diferença significativa no NOR dos implantes e no SS, em contrapartida foi encontrado diferença significativa favorável a intervenção com ABS para a redução de PS, a heterogeneidade foi de moderada a alta nestes desfechos. Com base na análise de subgrupo, o benefício clínico adicional com antibióticos é significativo apenas para a melhora de PS quando aplicado ao tratamento de peri-implantite e mais favorável ao tratamento não cirúrgico.

De encontro à este estudo um ECR avaliando o uso de antibioticoterapia sistêmica de AMX/MTZ por 7 dias, 3x ao dia, para o tratamento de PI, com 57 pacientes somando 122 implantes e 3 meses de acompanhamento, demonstrou melhora clínica em ambos os grupos nos parâmetros peri-implantares e periodontais, mas não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos para nenhum dos parâmetros primários ou secundários (De Waal et al., 2021). No entanto, um estudo retrospectivo fazendo a mesma antibioticoterapia de AMX/MTZ só que por 5 dias e com uma dosagem de MTZ menor, alcançou uma redução significativa de PS, recessão mucosa (RM) e SS para todos os pacientes. O grupo teste obteve melhora significativa na RM e SS em comparação com o grupo A no nível do implante. As pontuações de PS, RM e placa mostraram melhora no nível do local do implante. No

retorno de 3 meses, 44% dos implantes do grupo A e 52% do grupo B necessitaram de tratamento cirúrgico. Além disso, o uso adjuvante de antibióticos sistêmicos aumentou a recessão da mucosa e melhorou o sangramento à sondagem na PI (Irshad et al., 2021).

No estudo de Carcuac et al. (2017) o uso da AMX favoreceu uma melhora significativa da PS e NOR, apenas em implantes com Mod+ no período de 1 ano, já no período de 3 anos não houve diferença significativa de SS e PS entre os grupos. Talvez o benefício do uso de antibiótico tenha se restringido por apenas 1 ano em Mod+, por uma superfície mais rugosa do implante ser menos favorável ao controle do biofilme peri-implantar, desfavorecendo a manutenção dos parâmetros de saúde no tratamento da PI. Um ECR que comparou a implantoplastia com o desbridamento cirúrgico por 3 anos, mostrou resultados significativos no PS, SS e SuS entre os grupos, sendo mais favorável a implantoplastia e por consequência a superfície mais lisa do implante no tratamento da PI, após 3 anos de acompanhamento (Romeo et al., 2007). Embora a superfície do implante moderadamente rugosa pode favorecer a osteointegração e influenciar negativamente o início e o desenvolvimento da PI, uma RS mostrou que superfícies usinadas ou modificadas de implantes não diferem na prevalência de PI (Saulacic & Schaller., 2019). Estes dados demonstram que a superfície e geometria do implante podem ser um fator de confusão nos nossos achados em relação a eficácia do uso dos ABS pois a maioria dos estudos não relata esses parâmetros.

Para a interpretação dos resultados desse estudo é importante entender que a correta definição de PI depende da presença ou ausência de registros anteriores. Utilizando registros anteriores existentes, a PI é definida como a presença de sinais peri-implantar de sangramento e / ou supuração após sondagem suave, aumento da PS em comparação com exames anteriores e presença de POR além das alterações do nível ósseo crestal após a remodelação óssea inicial, que não deve ser ≥ 2 mm. No entanto, na ausência de registros radiográficos anteriores, os sinais usados para a definição de caso de peri-implantite são a presença de sangramento e / ou supuração após sondagem suave, $PS \geq 6$ mm e $POR \geq 3$ mm apical até a parte mais coronal da porção intraóssea do implante (Berglundh et al., 2018; Renvert et al., 2018; Schwarz

et al., 2018). Na presente RS a definição de PI variou entre os estudos, mas ficou próxima dos critérios do consenso descrito anteriormente, o que pode ser justificado pelos critérios de inclusão de todos os estudos terem sido definidos em data anterior a este consenso. A falta de padronização destes critérios leva há uma alta heterogeneidade dos estudos como o encontrado nesta RS.

Em uma RS avaliando as possíveis terapias para o tratamento da PI observou que a definição de caso de PI para inclusão variou consideravelmente entre os estudos e essa heterogeneidade fez com que os ECRs analisados apresentassem os desfechos de forma isolada e não comparativamente, impossibilitando a realização de uma meta-análise e dizer qual o melhor tratamento para a PI. A maioria dos protocolos cirúrgicos avaliados incluiu administração de ABS perioperatórios ou pós-operatórios. No entanto, não foram encontrados ensaios ECRs comparando o tratamento com ou sem antimicrobianos sistêmicos (Heitz-Mayfield; Mombelli, 2014). Estes dados vão de encontro com os nossos achados que não incluíram ECRs anteriores a esta publicação e demonstra que as condutas mais padronizadas para o tratamento de PI são recentes na literatura e ainda não existe um consenso de qual o melhor manejo de tratamento.

O sucesso do tratamento da PI nesta RS não teve diferença significativa entre as intervenções e não foi amplamente atingido independente da intervenção. Para o tratamento da PI são propostas abordagens cirúrgicas e não cirúrgicas, como primeira indicação de tratamento uma abordagem não cirúrgica com o desbridamento mecânico, com o uso de curetas, ultrassom, jato de ar abrasivo, terapia fotodinâmica, agentes químicos podem ser indicados (Schwarz et al., 2015). Corroborando com essa indicação um ECR comparando desbridamento cirúrgico e não cirúrgico por 1 ano sem o uso de antibióticos ou outras intervenções, apresentaram melhoras clínicas semelhantes entre os grupos, indicando que o tratamento não cirúrgico deve ser a primeira escolha de intervenção, já em locais com NOR inicial ≥ 3 mm os implantes que recebem a cirurgia o desbridamento demonstram maior ganho de nível ósseo após 1 ano (Wagner et al., 2021). Embora a terapia não cirúrgica possa ser uma opção

de tratamento conservador, foi demonstrado que há uma alta taxa de recorrência e muitas vezes não há resolução da doença peri-implantar. Portanto, a terapia cirúrgica é frequentemente indicada para o tratamento de peri-implantite (Schwarz et al., 2015).

Dados epidemiológicos de uma RS sobre a comparação transcultural das considerações dos periodontistas dos EUA e da Europa que avaliou os fatores de risco, diagnóstico e tratamento da PI, demonstraram que o uso de diferentes estratégias para o tratamento como o desbridamento mecânico é realizado, sempre, por 82,4% e 60,65% dos periodontistas dos EUA e da Europa, respectivamente. A antibioticoterapia local / sistêmica é utilizada, sempre, por 35,7% e 8,1% dos periodontistas dos EUA e da Europa e apenas 3,1% e 7,1% nunca utilizariam essa abordagem. Os periodontistas dos EUA são mais propensos a usar antibióticos, lasers, aloenxertos e abordagens regenerativas e menos propensos a usar cirurgia ressectiva do que os periodontistas europeus. Estes dados reforçam a preocupação da prática clínica estar alinhada com a prática baseada em evidências e também o risco da formação de resistência antimicrobiana (RAM) em diferentes populações (Polymeri et al., 2021).

Segundo a OMS, as infecções associadas à assistência à saúde (IRAS) são adquiridas pelos pacientes durante o atendimento e são o evento adverso mais frequente que afeta a segurança do paciente em todo o mundo. As IRAS comuns incluem infecções de urina, tórax, sangue e feridas. As IRAS são causadas principalmente por microrganismos resistentes aos antimicrobianos comumente usados, que podem ser multirresistentes. Embora a carga global permaneça desconhecida devido à dificuldade de coletar dados confiáveis, estima-se que centenas de milhões de pacientes sejam acometidos por IRAS a cada ano, levando a significativa mortalidade e perdas financeiras para os sistemas de saúde. Atualmente, nenhum país está livre da carga de doenças causadas por IRAS e RAM o prolongamento da profilaxia antibiótica é um dos principais determinantes RAM (World Health Organization, 2018). Em contrapartida um ECR descreve a resistência a antibióticos de espécies subgingivais durante e após antibioticoterapia para tratamento periodontal, avaliando o uso individual, por 14 dias, de MTZ, AMX, doxiciclina e controle, com o tempo final de coleta de 90 dias, para todos os grupos a

resistência aos antibióticos retornaram aos níveis iniciais após 90 dias, mostrando que a RAM não é aumentada após estes protocolos de tratamento (Feres et al.,2002). Uma outra RS incluindo 3 estudos sobre RAM relatou que diferentes esquemas de antibióticos não estão diretamente relacionados ao aumento da resistência bacteriana a essas moléculas mas que a qualidade dessa evidência pode ter um alto risco de viés devido a escassez e também a qualidade metodológica dos estudos encontrados e que o uso racional de antibióticos é fortemente recomendado pela OMS (Patini et al., 2020).

6.2 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE E LIMITAÇÕES

Avaliação do risco de viés, de acordo com a Rob2.0 revelou que nenhum dos ECRs apresenta alto risco de viés e todos foram classificados com alguma preocupações (Figura 5.2) As avaliações qualitativas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) são essenciais em revisões sistemáticas, uma vez que a fragilidade metodológica dos ensaios clínicos pode resultar em diversos vieses que podem influenciar os resultados analisados. Embora todos os estudos apresentaram grupo controle, o placebo foi utilizado somente nos estudos de Shibli et al. (2019) e Gershenfeld et al. (2018) o que poderia gerar algum viés na conduta de tratamento pelo operador (quadro 5.2). Os ECRs de Hallstrom et al. (2017) e Gershenfeld et al. (2018) incluíram tabagistas nos estudos, já Carcuac et al. (2017) também incluiu tabagistas, mas fez a randomização estratificada de acordo com o tabagismo , embora seja estabelecido na literatura que tabagistas apresentam pior resposta ao tratamento periodontal e peri-implantar do que pacientes não tabagistas. Os critérios diferentes utilizados para a definição da PI podem gerar uma alta heterogeneidade entre os estudos. Esses aspectos certamente podem ter influenciado uma possível heterogeneidade, mas deve-se levar em conta que também impediram comparações diretas (as mais adequadas) neste momento. Todas as questões acima mencionadas devem ser levadas em conta ao interpretar os achados da presente revisão.

7 CONCLUSÃO

Ensaio futuros sobre o uso de antibióticos sistêmicos em indivíduos com PI devem apresentar: (i) pelo menos 12 meses de seguimento; (ii) critérios de inclusão bem definidos sobre a classificação da PI; (iii) uso de placebo; e (iv) exclusão de fumantes ou randomização estratificada de acordo com o tabagismo.

O uso de antibióticos sistêmicos deve ser avaliado de forma individual para o tratamento da PI, avaliando as características individuais de cada paciente e as características dos implantes a serem tratados. Embora possa haver um benefício clínico do seu uso, os dados apresentados neste estudo sugerem que não há um benefício considerável que justifique seu uso como parte de um protocolo de tratamento para a PI tanto para o tratamento cirúrgico como o não cirúrgico. Mais ECRs com o acompanhamento de pelo menos 12 meses são necessários para possamos elucidar melhor esta questão.

REFERÊNCIAS¹

Berglundh T, Armitage G, Araujo M.G, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo P.M, Chen S, Cochran D, Derks J, Figuero E, 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 Periodontol*. 2018, 89 (Suppl. 1), S313-8. doi: [10.1002/JPER.17-0739](https://doi.org/10.1002/JPER.17-0739).

Booth A, Clarke M.J, Dooley G, Ghera D, Moher D, Petticrew M.P, Stewart L. The nuts and bolts of PROSPERO: An international prospective register of systematic reviews. *Syst Rev*. 2012, 1, 2. doi: [10.1186/2046-4053-1-2](https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-2).

Booth A, Clarke M.J, Ghera D, Moher D, Petticrew M.P, Stewart L. An international registry of systematic-review protocols. *Lancet*. 2011, 377, 108-9. doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60903-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60903-8).

Büchter A, Meyer U, Kruse-Lösler B, Joos U, Kleinheinz J. Sustained release of doxycycline for the treatment of peri-implantitis: randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Oct; 42(5): 439-44. doi: [10.1016/j.bjoms.2004.06.005](https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2004.06.005).

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):1294-303. doi: [10.1111/jcpe.12813](https://doi.org/10.1111/jcpe.12813).

Carcuac O, Derks J, Charalampakis G, Abrahamsson I, Wennström J, Berglundh T. Adjunctive systemic and local antimicrobial therapy in the surgical treatment of peri-implantitis: A randomized controlled clinical trial. *J Dent Res*. 2016, 95, 50-7. doi: [10.1177/0022034515601961](https://doi.org/10.1177/0022034515601961)

Cha JK, Lee JS, Kim CS. Surgical Therapy of Peri-Implantitis with Local Minocycline: A 6-Month Randomized Controlled Clinical Trial. *J Dent Res*. 2019 Mar; 98 (3): 288-95. doi: [10.1177/0022034518818479](https://doi.org/10.1177/0022034518818479).

De Waal Y.C.M, Vangsted T.E, and Van Winkelhoff A.J. Systemic antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical peri-implantitis treatment: A single-blind RCT. *J Clin Periodontol*. 2021, 48: 996-1006. doi: [10.1111/jcpe.13464](https://doi.org/10.1111/jcpe.13464)

Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol*. 2015, 42 (Suppl. 16), S158-71. doi: [10.1111/jcpe.12334](https://doi.org/10.1111/jcpe.12334).

Dijkers M. Introducing GRADE: A systematic approach to rating evidence in systematic reviews and to guideline development. *KT Update* 2013, 1, 1–9. https://ktdrr.org/products/update/v1n5/dijkers_grade_ktupdatev1n5.pdf.

¹ De acordo com o estilo Vancouver.

Dreyer H, Grischke J, Tiede C, Eberhard J, Schweitzer A, Toikkanen S.E, Glöckner S, Krause G, Stiesch M. Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. *J Periodontol Res.* 2018, 53, 657-81. doi: [10.1111/jre.12562](https://doi.org/10.1111/jre.12562).

Esteves Lima RP, Abreu LG, Belém FV, Pereira GHM, Brant RA, Costa FO. Is Implantoplasty Efficacious at Treating Peri-Implantitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021, Nov; 79(11): 2270-9. doi: [10.1016/j.joms.2021.06.015](https://doi.org/10.1016/j.joms.2021.06.015).

Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Goodson JM, Socransky SS. Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. *J Clin Periodontol.* 2002, Aug; 29(8): 724-35. doi: [10.1034/j.1600-051x.2002.290809.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2002.290809.x).

Gershenfeld L, Kalos A, Whittle T, Yeung S. Randomized clinical trial of the effects of azithromycin use in the treatment of peri-implantitis. *Aust Dent J.* 2018, Apr 21. doi: [10.1111/adj.12614](https://doi.org/10.1111/adj.12614).

Gomi K, Matsushima Y, Ujiie Y, Shirakawa S, Nagano T, Kanazashi M, Yashima A. Full-mouth scaling and root planing combined with azithromycin to treat peri-implantitis. *Aust Dent J.* 2015 Dec; 60(4): 503-10. doi: [10.1111/adj.12257](https://doi.org/10.1111/adj.12257).

Global guidelines for the prevention of surgical site infection, second edition. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/global-guidelines-for-the-prevention-of-surgical-site-infection-2nd-ed>

Hallström H, Persson GR, Lindgren S, Renvert S. Open flap debridement of peri-implantitis with or without adjunctive systemic antibiotics: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2017 Dec; 44 (12): 1285-93. doi: [10.1111/jcpe.12805](https://doi.org/10.1111/jcpe.12805).

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](https://doi.org/10.11607/jomi.2014suppl.g5.3).

Heitz-Mayfield L.J.A, Salvi G.E. Peri-implant mucositis. *J Periodontol.* 2018, 89 (Suppl. 1), S257–66. doi: [10.1002/JPER.16-0488](https://doi.org/10.1002/JPER.16-0488).

Irshad M, Alam MK, Ali S, Alawneh A, Alhadi M, Alhadi A, Alfawzan AA. Effects of Implant Surface Debridement and Systemic Antibiotics on the Clinical and Microbiological Variables of Periimplantitis. *Biomed Res Int.* 2021 Jan; doi: [10.1155/2021/6660052](https://doi.org/10.1155/2021/6660052).

Khoury F, Keeve P.L, Ramanauskaite A, Schwarz F, Ko K.T, Sculean A, Romanos G. Surgical treatment of peri-implantitis—Consensus report of working group 4. *Int. Dent. J.* 2019, 69 (Suppl. 2), 18–22. doi: [10.1111/idj.12505](https://doi.org/10.1111/idj.12505).

Machtei E.E. Treatment alternatives to negotiate peri-implantitis. *Adv. Med.* 2014, 1–13. doi: [10.1155/2014/487903](https://doi.org/10.1155/2014/487903).

Moher D, Shamseer L, Clarke M.J, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M.P, Shekelle P.G, Stewart L. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) statement. *Syst Rev.* 2015, 4, 1. doi [10.1186/2046-4053-4-1](https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1).

Mombelli A, Feloutzis A, Brägger U, Lang N. P. Treatment of peri-implantitis by local delivery of tetracycline. Clinical, microbiological and radiological results. *Clin Oral Implant Res.* 2001, 12, 287–94. doi: [10.1034/j.1600-0501.2001.012004287.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2001.012004287.x).

Mombelli A, Walter C. Antibiotikarichtlinien Parodontologie [Antibiotics in Periodontics]. *Swiss Dent J.* 2019 Oct 14; 129 (10): 835-8.

Padial-Molina M, López-Martínez J, O'Valle F, Galindo-Moreno P. Microbial profiles and detection techniques in peri-implant disease: A systematic review. *J Oral Maxillofac. Res.* 2016, 7, 1–17. doi: [10.5037/jomr.2016.7310](https://doi.org/10.5037/jomr.2016.7310).

Park SH, Song YW, Cha JK, Lee JS, Kim YT, Shin HS, Lee DW, Lee JH, Kim CS. Adjunctive use of metronidazole-minocycline ointment in the nonsurgical treatment of peri-implantitis: A multicenter randomized controlled trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2021 Aug; 23 (4): 543-54. DOI: [10.1111/cid.13006](https://doi.org/10.1111/cid.13006).

Patini R, Mangino G, Martellacci L, Quaranta G, Masucci L, Gallenzi P. The Effect of Different Antibiotic Regimens on Bacterial Resistance: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel).* 2020 Jan 8; 9 (1): 22. DOI: [10.3390/antibiotics9010022](https://doi.org/10.3390/antibiotics9010022).

Polymeri A, Loos BG, Aronovich S, Steigmann L, Inglehart MR. Risk factors, diagnosis, and treatment of peri-implantitis: A cross-cultural comparison of U.S. and European periodontists' considerations. *J Periodontol.* 2022 Apr; 93 (4): 481-92. doi: [10.1002/JPER.21-0010](https://doi.org/10.1002/JPER.21-0010).

Rakic M, Galindo-Moreno P, Monje A, Randovanovic S, Wang H. L, Cochran D, Sculean A, Canullo L. How frequent does peri-implantitis occur? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2018, 22, 1805–16. doi: [10.1007/s00784-017-2276-y](https://doi.org/10.1007/s00784-017-2276-y).

Renvert S, Lessem J, Dahlén G, Renvert H, Lindahl C. Mechanical and repeated antimicrobial therapy using a local drug delivery system in the treatment of peri-implantitis: A randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2008, 79, 836–44. doi: [10.1902/jop.2008.070347](https://doi.org/10.1902/jop.2008.070347).

Renvert S, Persson G.R, Pirih F.Q, Camargo P.M. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol.* 2018, 89 (Suppl. 1), S304–S312. doi: [10.1002/JPER.17-0588](https://doi.org/10.1002/JPER.17-0588).

Romanos G.E, Javed F, Delgado-Ruiz R.A, Calvo-Guirado J.L. Peri-implant diseases: A review of treatment interventions. *Dent Clin N Am.* 2015, 59, 157–178. doi: [10.1016/j.cden.2014.08.002](https://doi.org/10.1016/j.cden.2014.08.002).

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](https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2006.01318.x).

Saulacic N, Schaller B. Prevalence of Peri-Implantitis in Implants with Turned and Rough Surfaces: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res.* 2019 Mar 31; 10 (1): e1. doi: [10.5037/jomr.2019.10101](https://doi.org/10.5037/jomr.2019.10101).

Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang H.L. Peri-implantitis. *J Periodontol.* 2018, 89 (Suppl. 1), S267–S290. doi: [10.1002/JPER.16-0350](https://doi.org/10.1002/JPER.16-0350).

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.* 2015, 1, 22. doi: [10.1186/s40729-015-0023-1](https://doi.org/10.1186/s40729-015-0023-1).

Shibli JA, Ferrari DS, Siroma RS, Figueiredo LC, Favari M, Feres M. Microbiological and clinical effects of adjunctive systemic metronidazole and amoxicillin in the non-surgical treatment of peri-implantitis: 1 year follow-up. *Braz Oral Res.* 2019 Sep 30; 33(suppl 1): e080. doi: [10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0080](https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0080).

Sterne J.A.C, Savovic´ J, Page M.J, Elbers R.G, Blencowe N.S, Boutron I, Cates C.J, Cheng H.Y, Corbett M.S, Eldridge S.M, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019, 366, l4898. doi: [10.1136/bmj.l4898](https://doi.org/10.1136/bmj.l4898).