Mestrado em Odontologia
Área de Concentração em Periodontia

MAGDA ALINE NAGASAWA

COMPARAÇÃO DA PROGRESSÃO DA GENGIVITE E DA MUCOSITE EXPERIMENTALMENTE INDUZIDAS EM HUMANOS. UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Guarulhos
2018

MAGDA ALINE NAGASAWA

COMPARAÇÃO DA PROGRESSÃO DA GENGIVITE E DA MUCOSITE EXPERIMENTALMENTE INDUZIDAS EM HUMANOS. UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Dissertação apresentada à Universidade Universus Veritas
para obtenção do título de Mestre em Odontologia
Área de concentração: Periodontia
Orientador: Professor Dr. Jamil Awad Shibli
Co-orientador: Professor Dr. Murilo Fernando Neuppman Feres

Guarulhos
2018

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas Fernando Gay da Fonseca

N147c

Nagasawa, Magda Aline

Comparação da progressão da gengivite e da mucosite experimentalmente induzidas em humanos. Uma revisão sistemática. / Magda Aline Nagasawa. -- 2018.

37 f.; 31 cm.

Orientador: Profª. Dr. Jamil Awad Shibli

Co-orientador: Prof. Dr. Murilo Fernando Neuppman Feres

Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Centro de Pós-Graduação e Pesquisa e Extensão, Universidade Guarulhos, Guarulhos, SP, 2018.

1. Mucosite experimental 2. Gengivite experimental 3. Doença peri-implantar I Título II. Shibli, Jamil Awad (Orientador). III. Feres, Murilo Fernando Neuppmann (Co-orientador) IV. Universidade Guarulhos

CDD. 617.6

Folha de Aprovação

Dedicatória

Ao meu pai Celso, minha mãe Lucia e minha irmã Mayara que entenderam minha ausência, e incentivaram o meu crescimento profissional. Sempre me reservando um colo nos dias difíceis, um carinho nos dias cansativos e uma palavra de incentivo nos momentos decisivos. São meu alicerce em todos os momentos.

Ao meu noivo Gustavo, melhor amigo e companheiro incansável. Obrigada por toda a força, carinho e incentivo. Sem você, nada disso seria possível.

Agradecimentos

Agradeço a Universidade Universus Veritas pelo ambiente acadêmico acolhedor e amigável.

Agradeço ao meu Orientador Jamil Awad Shibli, em quem sempre encontrei inspiração, conhecimento, talento e amizade. Nunca terei palavras suficientes para agradecer por todo o aprendizado e por todas as oportunidades.

Ao professor Murilo Fernando Neuppman Feres, que me acompanhou durante o processo de escrita deste trabalho e me cedeu seu precioso tempo e conhecimento.

A professora Gabriela Giro, que me acolheu durante estes dois anos e me mostrou uma força que vai além do ambiente acadêmico. Foi sempre uma inspiração diária de professora, profissional e mulher.

A professora Marta Bastos, principal responsável pelo caminho que escolhi trilhar. Para mim, a personificação da palavra professora.

As professoras Luciene Figueiredo, Poliana Duarte e Magda Feres, eximias pesquisadoras e professoras incríveis. Tê-las como referência é uma honra.

Aos professores Bruno Bueno, Marcelo Faveri e Hélio Doyle que estavam sempre disponíveis e que generosamente me cederam seu imenso conhecimento.

A professora Susana D'avila, exemplo de professora, profissional e mãe. Me acolheu desde antes do início do Mestrado e me proporcionou aprendizado impar sobre a Odontologia e a vida.

Ao amigo André Vilela, que devido as circunstâncias precisou dividir esta jornada comigo, e que devido a sua imensa generosidade, fez dela mais alegre, proveitosa e divertida.

A professora e amiga Josefa Mestnik, que esteve sempre disposta a ajudar, ensinar e compartilhar seu amor pela ciência, pela profissão e pela vida.

À Daiane Fermiano, dupla querida, com quem pude dividir as dores e as delícias da jornada acadêmica.

Aos alunos Raffaela Macedo e Rafael Shiroma, que foram meu braço direito dentro da clínica, tornando as triagens, atendimentos e tarefas laboratoriais prazerosas e divertidas. Com eles tive a certeza de que estava trilhando o caminho certo.

“Remember to look up at the stars and not down at your feet.
Try to make sense of what you see and wonder about what makes the universe exist.
Be curious.
And however difficult life may seem, there is always something you can do and succeed at.
It matters that you don’t just give up.”

Stephen Hawking

RESUMO

A associação entre as características clínicas, microbiológicas e imunológicas se faz indispensável para o entendimento das especificidades inerentes ao estabelecimento e a progressão das doenças peri-implantares. O objetivo deste estudo foi avaliar, sistematicamente, os achados qualitativos e quantitativos quanto a progressão do processo inflamatório da mucosite e da gengivite experimental em humanos. Esta revisão sistemática foi realizada seguindo os critérios estabelecidos para a revisões sistemáticas e a análises de meta-análises (PRISMA), para responder à pergunta "Existem diferenças entre a progressão da gengivite e da mucosite experimentalmente induzidas em humanos?". A pesquisa eletrônica foi realizada através da combinação dos termos MeSH: "*Mucositis" AND "Dental Implants"*, nos bancos de dados MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science, Cochrane Library, EMBASE, Clinical Trials, New Zeland and Australian Clinical Trials e no Scholar Google, além de uma busca detalhada as referências das publicações incluídas como artigos relevantes. Não houve limite inferior para o período de tempo analisado, nem de idiomas. Ao todo foram identificados 1345 artigos através do acesso aos bancos de dados. Após a remoção das duplicatas, restaram 333 artigos, dos quais 263 foram excluídos pelo título. Dos 70 artigos restantes, títulos e resumos foram cuidadosamente lidos e inclusos ou exclusos de acordo com os critérios pré-estabelecidos. Destes, 22 artigos foram selecionados e lidos na integra e 11 artigos foram finalmente inclusos para análise. Os resultados clínicos encontrados demonstram que os implantes acumularam menos biofilme e sofreram mudanças mais heterogêneas no microbiota durante a abstenção da higiene oral do que os dentes, e embora houvesse menos acúmulo de biofilme nos implantes, a mucosa peri-implantar mostrou uma resposta clínica mais exacerbada quando comparada ao tecido gengival. Considerando-se os resultados expostos, pode-se concluir que a progressão da mucosite peri-implantar experimental é semelhante à da gengivite experimental. Sugere-se que mais estudos que avaliem os aspectos clínicos e um maior número de marcadores ao redor dos fluidos periodontal e peri-implantar, assim como sua correlação com os microrganismos presentes durante a maturação do biofilme em humanos devam ser realizados.

ABSTRACT

The association between the clinical, microbiological and immunological characteristics is indispensable to understanding the specific characteristics inherent to the establishment and progression of peri-implant diseases. The objective of this study was to evaluate, systematically, the qualitative and quantitative findings about the progression of the inflammatory process of mucositis and experimental gingivitis in humans. This systematic review was carried out following the criteria established for systematic reviews and meta-analyses analyses (PRISMA) (Moher et al., 2009), to answer the question "Are there differences between the progression of gingivitis and mucositis experimentally induced in humans?". The electronic search was performed in the MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science, Cochrane Library, EMBASE, Clinical Trials, New Zealand and Australian Clinical Trials and Google Scholar databases, as well as a detailed search of the references of the publications included as relevant articles. There was no lower limit for the period of time analyzed nor for languages. Altogether they were identified 1345 articles through the access to databases. After the repetitions were removed, 333 articles remained, of which 263 were excluded by the title. Of the remaining 70 titles, titles and abstracts were released and included or excluded according to pre-established criteria. Of these, 22 articles were selected and read in full and 11 items were finally included for analysis. The results showed that the implants accumulate less biofilm and suffered the most heterogeneous alterations in the microbiota during the abstinence of oral hygiene than the teeth, and although there was less accumulation of biofilm in the implants, a peri-implant mucosa had a more exacerbated clinical response when compared to gingival tissue. Considering the results, it can be concluded that the progression of peri-implant mucositis is similar to that of experimental gingivitis. It is suggested that studies that evaluate the clinical aspects and a greater number of biomarkers around periodontal and peri-implant fluids, as well as their interaction with microorganisms present during the maturation of biofilm in humans, should be carried out.

Lista de Figuras

Figura 1: Diagrama de fluxo de busca e seleção de artigos para as análises qualitativas e quantitativas 17

Lista de Tabelas

Tabela 1: Artigos inclusos 20
Tabela 2: Metodologia e Resultados 25

Sumário

1. Introdução 11
2. Objetivo 14
3. Materiais e Métodos 15
3.1 Critérios de inclusão 15
3.2 Critérios de exclusão 16
4. Resultados 17
4.1 Aspectos Clínicos 18
4.2 Aspectos Imunológicos 18
4.3 Aspectos Microbiológicos 19
5. Discussão 29
6. Conclusão 32
Referências Bibliográficas 33

1. Introdução

A reabilitação protética por meio de implantes osseointegrados é, atualmente, um método consagrado na Odontologia, oferecendo ótimos resultados estéticos, funcionais e com alta previsibilidade. No entanto, sabe-se que inúmeros implantes se perdem precoce ou tardiamente (Zitzmann; Berglundh, 2008; Shibli et al., 2015). Entre as principais causas destas perdas estão: a condição de saúde do paciente, o tabagismo, a qualidade óssea, a experiência do cirurgião-dentista, o planejamento protético inadequado, a sobrecarga oclusal, a atividade parafuncional e a infecção bacteriana no momento ou após a cirurgia (Zitzmann; Berglundh, 2008).

Assim como nos dentes naturais, a colonização bacteriana da superfície do implante pode desencadear um processo inflamatório reversível no tecido mole peri-implantar (Salvi et al., 2012), denominado mucosite. Quando não identificado e tratado, este processo inflamatório pode se intensificar e progredir apicalmente, levando a sinais clínicos muito semelhantes aos da periodontite. A peri-implantite leva a perda de suporte ósseo seguida de remodelação do periodonto de suporte durante o processo de cicatrização (American Academy of Periodontology, 2013). Estima-se que a peri-implantite atinja 9,25% dos implantes instalados e 19,83% dos pacientes, já a mucosite peri-implantar acomete 29,48% dos implantes e 46,83% dos indivíduos (Lee et al., 2017).

Devido as semelhanças clínicas presentes no processo inflamatório que se instala frente ao acúmulo de biofilme bacteriano, acredita-se que a resposta do hospedeiro irá lidar com os produtos bacterianos no tecido peri-implantar de modo semelhante aos tecidos gengivais (Pontorieiro et al., 1994). A avaliação da formação do biofilme bacteriano na superfície de implantes por meio de microscopia eletrônica de varredura indica que os padrões de formação identificados em implantes são muito parecidos com os observados nos dentes (Lang et al., 2000) e as mudanças que ocorreram na gengiva e na mucosa peri-implantar, durante o período experimental de indução de acumulo de biofilme bacteriano, não apresentavam diferenças estatisticamente significativas o que para Ziztmann et al. (2001), indica que a resposta do hospedeiro à biofilme dental ou peri-implantar é, em muitos aspectos, comparável.

No entanto, a ausência do ligamento periodontal e a organização das fibras colágenas do tecido peri-implantar fazem com que o combate à progressão de lesões

associadas à biofilme bacteriano resultem em um infiltrado inflamatório maior, quando comparado ao tecido gengival (Melo, 2009), o que faz com que o tratamento das doenças peri-implantares seja, atualmente, um procedimento desafiador.

Frente à complexidade da resposta periodontal e peri-implantar é importante avaliar esses dois aspectos no mesmo paciente, especialmente no que diz respeito à resposta terapêutica (Gomes et al., 2015). Para isso, o modelo de indução de gengivite, ou gengivite experimental, proposto por Löe et al. (1965) que demostraram evidências convincentes de que o acumulo de biofilme bacteriano estava diretamente relacionado ao estabelecimento de uma inflamação gengival nos dentes, vem sendo amplamente utilizado para comparar a resposta dos tecidos gengivais e peri-implantares diante da formação do biofilme bacteriano (McKenna, Borzabadi-Farahani, Lynch, 2013; Salvi et al., 2012; Tawse-Smith et al., 2002; Zitzmann et al., 2001, 2002; Pontorieiro et al., 1994; Berglundh et al., 1992).

Seguindo este protocolo, vários estudos avaliaram os efeitos da formação de biofilme bacteriano ao redor de implantes (Zeza et al., 2017a; Zeza et al., 2017b; Schincaglia et al., 2016; Meyer et al., 2016; McKenna, Borzabadi-Farahani, Lynch, 2013; Salvi et al., 2012; Schieriano et al., 2008; Zitzmann et al., 2002; Tawse-Smith et al., 2002; Zitzmann et al.,2000; Pontorieiro et al., 1994; Berglundh et al. 1992; Ericsson et al., 1992) e compararam a resposta peri-implantar à periodontal (Zeza et al., 2017a; Zeza et al., 2017b; Schincaglia et al., 2016; Meyer et al., 2016; McKenna, Borzabadi-Farahani, Lynch, 2013; Salvi et al., 2012; Schieriano et al., 2008; Zitzmann et al., 2002; Zitzmann et al., 2001; Tawse-Smith et al., 2002; Pontorieiro et al., 1994), observando a resultados muitos semelhantes.

No entanto, Albrektsson et al. (2014), sugeriram que o mecanismo básico por trás da perda óssea marginal ao redor dos implantes não pode ser comparado ao descrito para as doenças periodontais, mas sim com uma reação de corpo estranho. Esta afirmação fez com que diversos autores (Zeza et al., 2017a; Zeza et al., 2017b; Schincaglia et al., 2016; Meyer et al., 2016; McKenna, Borzabadi-Farahani, Lynch, 2013; Salvi et al., 2012; Schieriano et al., 2008; Zitzmann et al., 2002; Tawse-Smith et al., 2002; Pontorieiro et al., 1994) reiterassem a necessidade de uma investigação mais ampla, não só dos parâmetros clínicos e microbiológicos, mas também dos eventos imunológicos frente ao acumulo do biofilme bacteriano na superfície dental e peri-implantar.

A resposta inflamatória e imunológica do hospedeiro envolve a participação de diversos tipos celulares residentes e migrantes, que produzem uma grande quantidade de mediadores, como as citocinas. Estas são cruciais para o entendimento da resposta peri-implantar, uma vez que independentemente da saúde gengival e da microbiota subgengival, as citocinas inflamatórias produzidas dentro dos tecidos peri-implantares podem ser diferentes dos detectados nos tecidos periodontais (Nowzari et al., 2012). Konttinen et al. (2006) suportam estas afirmações e reiteram a importância das citocinas pró- e anti-inflamatórias na progressão e na gravidade da doença peri-implantar.

Sendo assim, a associação entre as características clínicas, microbiológicas e imunológicas se faz indispensável para o entendimento das especificidades inerentes ao estabelecimento e a progressão das doenças peri-implantares.

2. Objetivo

O objetivo desta revisão sistemática foi comparar os achados qualitativos da progressão da mucosite e da gengivite induzidas experimentamente em humanos.

3. Materiais e Métodos

Esta revisão sistemática foi realizada seguindo os critérios estabelecidos para a revisões sistemáticas e a análises de meta-análises (PRISMA) (Moher et al., 2009), para responder à pergunta “Existem diferenças entre a progressão da gengivite e da mucosite experimentalmente induzidas em humanos?”.

A pesquisa eletrônica foi realizada nos bancos de dados *MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science, Cochrane Library, EMBASE, Clinical Trials, New Zeland and Australian Clinical Trials* e no *Scholar Google*, além de uma busca detalhada as referências das publicações incluídas como artigos relevantes. Não foram aplicadas restrições quanto ao tipo de estudo, mas foi realizada uma limitação de idioma em artigos escritos em inglês.

Dois revisores (M.A.N e M.F.N.F) conduziram de forma independente a busca eletrônica e manual. Os artigos para leitura na integra eram selecionados de acordo com as informações fornecidas pelos critérios de elegibilidade contidos em seus títulos e resumos. Ao final da seleção inicial, os achados dos revisores foram comparados e os desacordos foram selecionados por um terceiro revisor (J.A.S).

A busca manual de listas de referências foi realizada para garantir a inclusão de artigos adicionais publicados e potencialmente relevantes.

A estratégia de pesquisa foi realizada através da combinação dos seguintes termos MeSH e sem a utilização de nenhum filtro: “*Mucositis” AND “Dental Implants”*.

A pesquisa foi realizada Fevereiro de 2018, em todos os bancos de dados mencionados. Não houve limite inferior para o período de tempo analisado, nem de idiomas.

3.1 Critérios de inclusão

- Artigos clínicos que comparassem a evolução da gengivite e da mucosite experimentalmente induzidas em humanos por um período mínimo de 14 dias.

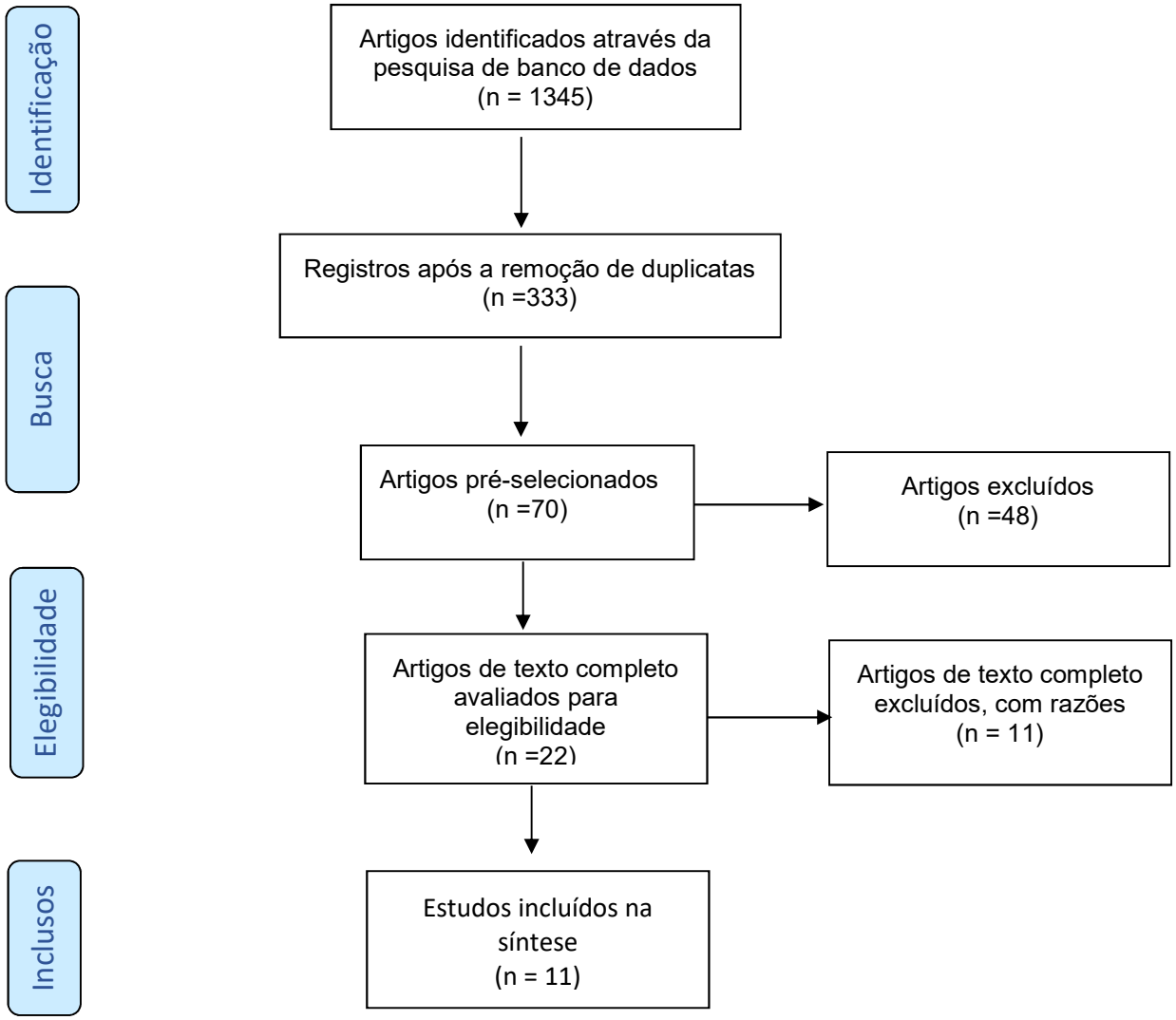
3.2 Critérios de exclusão

- Artigos que apresentassem dados clínicos em forma de tabela, de modo que impossibilitasse a interpretação precisa dos dados.

4. Resultados

Ao todo foram identificados 1345 artigos através do acesso aos bancos de dados, após a remoção das duplicatas, restaram 333 artigos, dos quais 263 foram excluídos pelo título. Dos 70 artigos restantes, títulos e resumos foram cuidadosamente lidos e inclusos ou exclusos de acordo com os critérios pré-estabelecidos. Destes, 22 artigos foram selecionados e lidos na integra e 12 artigos foram finalmente inclusos para análise (Figura 1 e Tabela 1).

Figura 1: Diagrama de fluxo de busca e seleção de artigos para as análises qualitativas e quantitativas



4.1 Aspectos Clínicos

Dos 11 artigos inclusos nesta revisão sistemática, 8 deles submeteram seus pacientes a abstenção de métodos químicos e mecânicos de higienização oral (Meyer et al., 2016; Salvi et al., 2012; Schieriano et al., 2008; Zitzmann et al., 2002; Zitzmann et al., 2001; Tawse-Smith et al., 2002; Pontorieiro et al., 1994) e 4 deles forneceram placas de acrílico ou silicone para que os pacientes recobrissem a área de interesse durante a higienização dos outros dentes e implantes (Schincaglia et al., 2016; McKenna, Borzabadi-Farahani, Lynch, 2013). Destes, 8 autores induziram o acúmulo de biofilme por 21 dias (Meyer et al., 2016; Schincaglia et al., 2016; McKenna et al., 2013; Salvi et al., 2012; Schieriano et al., 2008; Zitzmann et al., 2002; Zitzmann et al., 2001; Pontorieiro et al., 1994) e 4 por 14 dias (Zeza et al., 2017a; Zeza et al., 2017b; Tawse-Smith et al., 2002).

Os resultados clínicos encontrados (Tabela 2), demonstram que os implantes acumularam menos biofilme e sofreram mudanças mais heterogêneas no microbiota durante a abstenção da higiene oral do que os dentes (Schincaglia et al. 2016), e embora houvesse menos acúmulo de biofilme nos implantes, a mucosa peri-implantar mostrou uma resposta clínica mais intensa do que a gengiva (Meyer et al., 2016; Salvi et al., 2012), no entanto a resposta do hospedeiro na gengiva tendeu a ser mais pronunciada do que na mucosa peri-implantar (Zitzmann et al., 2001).

4.2 Aspectos Imunológicos

Os resultados imunológicos demostram que o aumento do volume do fluído gengival crevicular está diretamente relacionado com a inflamação da gengiva e da mucosa peri-implantar (Schierano et al., 2008).

Os níveis de IL-1β apresentam uma maior concentração durante o período de indução de gengivite e de mucosite peri-implantar quando comparado com os níveis iniciais (Meyer et al., 2016), o que faz com que a quantidade de IL-1β no fluído crevicular gengival e peri-implantar seja um parâmetro a ser considerado na avaliação do processo inflamatório (Schierano et al., 2008). Os implantes mostram níveis mais baixos, mas não significativamente menores de

IL-1β em comparação aos dentes (Schierano et al., 2008). Diferentemente da Aspartato aminotransferase que não se apresentou como um indicador inicial de inflamação peri-implantar (Zeza et al. 2017)a.

Os níveis de IL-1α, IL-1β, foram semelhantes entre dente e implante. Outros marcadores avaliados como a GM-CSF, TNF-α, IFN-c, Lactoferrina e ELAM-1 e a expressão de moléculas de adesão celular endotelial foram significativamente maiores na gengivite do que na mucosite e os níveis de MIP-1β aumentados nos implantes (Meyer et al., 2016; Schincaglia et al. 2016; Zitzmann et al., 2002).

4.3 Aspectos Microbiológicos

Apenas 3 estudos avaliaram a microbiota presente em dentes e implantes (Schincanglia et al, 2016; Salvi et al., 2012; Pontoriero et al., 1994). Salvi et al. (2012) e Pontoriero et al. (1994) não encontraram diferenças na composição da microbiota entre os implantes e os dentes em nenhum momento da indução.

Já em Schincaglia et al. (2016) os níveis de *Selenomonas spp.*, *Prevotella spp.* e de outras 5 espécies bacterianas foram semelhantes e uma diminuição da *Rothia* na gengivite e aumento de *Selenomonas artemidis, Eikenella corrodens, Ottowia sp.* HOT894 e *Neisseria meningitidis* na mucosite peri-implantar.

Tabela 1: Artigos inclusos

Autor	Tipo de Estudo	Objetivo	Tempo de Indução	Técnica de Indução	Tipo de Análise	Número de pacientes	Grupos	Conclusão dos autores
Zeza et al. (2017)a	Estudo clínico, cross-over.	Observar a progressão de da mucosite periimplantar numa perspectiva clínica e bioquímica e comparar essa evolução com a gengivite experimetal.	14 dias	Utilização de placa acrílica.	Profundidade de sondagem (PS), Sangramento a sondagem (SS) e concentração de AST no Fluído gengival crevicular.	20 paceintes	NA	OS 40 dias de acúmulo de biofilme foram suficientes para o estabelecimento da mucosite peri-implantar. A AST não se apresentou como um indicador adequado da inflamação peri-implantar inicial.
Zeza et al. (2017)b	Estudo clínico randomizado, cross-over	Avaliar comparativamente os resultados da remoção de biofilme profissional (PAPR) e terapia fotodinâmica (PDT) no tratamento da gengivite (G) e da mucosite induzida(p-iM).	14 dias	Utilização de placa acrílica.	Índice de biofilme (PI), profundidade de sondagem (PS) e sangramento a sondagem (SS).	20 pacientes	NA	Os resultados indicam que o tratamento com PAPR e PDT resultou em uma redução significativa no SS nos dentes e nos implantes. Os implantes mostraram um número significativamente maior de locais com SS residual após o tratamento, e a diferença entre implantes e dentes foi pronunciada em sulcos rasos.
Schincaglia et al. (2016)	Estudo clínico, controlado, cross-over	Avaliar as diferenças entre gengivite e mucosite peri-implante através de uma abordagem de biologia de sistemas.	21 dias	Utilização de placa acrílica.	Índice de biofilme, sangramento a sondagem, e amostras de fluído gengival crevicular.	15 pacientes	NA	Os implantes acumularam menos biofilme e sofreram mudanças mais heterogêneas no microbioma durante a abstenção da higiene oral do que os dentes. Os níveis de IL-1α, IL-1β, Selenomonas, Prevotella e de 5 espécies bacterianas foram semelhantes. Uma maior quantidade de lactoferrina e uma diminuição da Rothia na gengivite e aumento de S. artemidis, E. corrodens, Ottowia sp. HOT894 e N. meningitidis na mucosite peri-implantar.

Autor	Tipo de Estudo	Objetivo	Tempo de Indução	Técnica de Indução	Tipo de Análise	Número de pacientes	Grupos	Conclusão dos autores
Meyer et al. (2016)	Estudo clínico, multicêntrico, com gengivite/mucosite experimental.	Comparar, em pessoas com 70 anos ou mais, as alterações clínicas e inflamatórias que ocorrem ao redor de implantes e de dentes naturais durante o acúmulo de biofilme não perturbada e após a reinstituição do controle mecânico da biofilme.	21 dias	Abstenção de métodos químicos e mecânicos de higienização oral.	Índice de biofilme (IP), índice gengival (IG), profundidade de sondagem (PS), nível de clínico de inserção (NCI) e sangramento a sondagem (SS). Níveis de (IL)-1β, IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-17, B-FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN-c, MIP-1β, TNF-α, VEGF.	21 pacientes	NA	O acúmulo de biofilme induziu uma reação inflamatória ao redor dos dentes e dos implantes. Embora houvesse menos acúmulo de biofilme nos implantes, a mucosa peri-implantar mostrou uma resposta clínica mais forte do que a gengiva.
McKenna et al. (2013)	Estudo clínico controlado, randomizado duplo-cego	Avaliar o efeito do ozônio subgengival e/ou peróxido de hidrogênio no desenvolvimento da mucosite peri-implantar.	21 dias	Utilização de placa acrílica.	Índice de biofilme visível (IPV), índice de sangramento gengival (ISG) e o índice gengival (IG).	20 pacientes	Grupo (1): Ozônio e solução salina (0,9% NaCl), Grupo (2): Peróxido de Hidrogênio (3%) e ar, Grupo (3): Ozônio e Peróxido de Hidrogênio, ou Grupo: (4) ar e soro fisiológico.	Os Grupos tratados com ozônio e peróxido de hidrogênio, com solução salina e peróxido de hidrogênio e com ar foram associados ao menor desenvolvimento de mucosite peri-implantar.

Autor	Tipo de Estudo	Objetivo	Tempo de Indução	Técnica de Indução	Tipo de Análise	Número de pacientes	Grupos	Conclusão dos autores
Salvi et al. (2012)	Estudo clínico controlado.	Elucidar os fatores clínicos, microbiológicos e derivados do hospedeiro envolvidos na patogênese da gengivite e da mucosite experimentais e comparar a sequência de resolução da inflamação ao redor dos dentes e dos implantes após a reinstituição do controle mecânico ótimo da biofilme.	21dias	Abstenção de métodos químicos e mecânicos de higienização oral.	O fluido crevicular foi analisado para MMP-8 e IL-1β. Presença/ausência de biofilme nos implantes e dentes. Amostras de biofilme subgengival e periimplantar.	15 pacientes	NA	Os tecidos moles peri-implantares desenvolveram uma resposta inflamatória mais exacerbada frente ao acúmulo de biofilme experimental quando comparada a gengiva. Clinicamente, no entanto, as 3 semanas de retomada do controle do biofilme não produziram níveis pré-experimentais de saúde gengival e peri-implantar indicando que períodos de cicatrização mais longos são necessários para os tecidos ao redor dos implantes.
Schierano et al. (2008)	Estudo clínico, boca dividida.	Investigar os níveis de TNF-α, TGF-β2 e IL-1β no fluído gengival crevicular após um período acúmulo de biofilme no mesmo paciente.	21 dias	Abstenção de métodos químicos e mecânicos de higienização oral.	Índice gengival (IG) e os níveis de TNF-α, TGF-β2 e IL-1β.	25 pacientes	NA	1) O restabelecimento da higiene bucal pode restaurar a saúde dos tecidos mucosos, mesmo após 3 semanas de acúmulo de biofilme ao redor dos dentes e implantes. 2) o volume do fluído gengival crevicular está correlacionado com inflamação da mucosa gengival e peri-implantar. 3) A quantidade de IL-1β no fluído pode ser um parâmetro a ser considerado na avaliação do processo inflamatório. 4) Os implantes mostraram níveis mais baixos e quase significativos de IL-1β em comparação aos dentes.

Autor	Tipo de Estudo	Objetivo	Tempo de Indução	Técnica de Indução	Tipo de Análise	Número de pacientes	Grupos	Conclusão dos autores
Zitzmann et al. (2002)	Estudo clínico controlado.	Analisar a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais na mucosa do rebordo alveolar, na gengiva e na mucosa peri-implantar em humanos.	21 dias	Abstenção de métodos químicos e mecânicos de higienização oral.	Análise imuno-histoquímica das biópsias de tecido mole colhidas da mucosa da crista alveolar desdentada, de um dente e de um implante. Após os 21 dias de acumulação de biofilme biópsia adicionais foram obtidas dos mesmos sítios.	14 pacientes	NA	As proporções de células endoteliais ativadas e o extravasamento de leucócitos são maiores na mucosa gengival e peri-implantar do que na mucosa do rebordo alveolar. A maior expressão de moléculas de adesão celular endotelial durante a gengivite experimental, em comparação com a mucosite peri-implantar, pode refletir sua longa história de repetidas agressões antigênicas.
Tawse-Smith et al. (2002)	Estudo clínico, cego, randomizado, cross-over.	Comparar a eficácia clínica de uma escova manual (Squish-grip Oral-B) e uma escova de dentes elétrica (Braun Oral-B Plaque Removedor 3-D) em um grupo de pacientes idosos com overdentures implantossuportadas.	14 dias	Abstenção de métodos químicos e mecânicos de higienização oral.	Índice de biofilme e de sangramento gengival.	36 pacientes	Controle: Oral-B Squish-grip e Teste: Braun Oral-B Plaque Remover 3-D	Pacientes idosos desdentados usando o Removedor de Biofilme 3-D Braun Oral-B obtiveram resultados semelhantes aos que usaram uma escova de dentes manual.
Zitzmann et al. (2001)	Estudo cross-over.	Avaliar as reações dos tecidos moles ao acúmulo de biofilme experimental em dentes e implantes.	21 dias	Abstenção de métodos químicos e mecânicos de higienização oral.	Índice de biofilme (IP) e índice de sangramento gengival (ISG). Biópsias de tecido mole, 1 do dente e 1 do implante.	12 pacientes	NA	Os resultados indicam que o acúmulo de biofilme induziu uma resposta inflamatória caracterizada pelo aumento das proporções de células T e B tanto na gengiva quanto no implante. Embora não estatisticamente significativa, a resposta do hospedeiro na gengiva tendeu a ser mais pronunciada do que na mucosa peri-implantar.

Autor	Tipo de Estudo	Objetivo	Tempo de Indução	Técnica de Indução	Tipo de Análise	Número de pacientes	Grupos	Conclusão dos autores
Pontoriero et al. (1994)	Estudo cross-over	Comparar os parâmetros clínicos e microbiológicos durante o desenvolvimento de gengivite e da mucosite experimental 6 meses após a instalação de implante em humanos.	21 dias	Abstenção de métodos químicos e mecânicos de higienização oral.	Índice de biofilme vísivel, índice gengival, índice de sangramento gengival, profundidade de sondagem, nível clínico de inserção e a composição da microbiota subgengival e submucosa usando uma microscopia de contraste de fase.	20 pacientes	NA	O estudo demonstrou uma relação de causa e efeito similar entre o acúmulo de biofilme bacteriana e o desenvolvimento da mucosite peri-implantar e da gengivite. A necessidade de terapia de suporte em dentes e implantes é de igual importância.

Tabela 2: Metodologia e Resultados

Autor	Tempo de Indução	Técnica de Indução	Tipo de Análise	Número de pacientes	Resultados
Zeza et al. (2017)a	14 dias	Utilização de uma placa acrílica.	Índice de Placa, Sangramento a Sondagem e Profundidade de Sondagem	20 pacientes	Tanto o implante quanto os dentes desenvolveram uma resposta aumentada na inflamação em 14 dias de indução para implante e dente. Os implantes apresentaram profundidades de sondagem mais profundas em ambos os períodos de tempo, mas menos acúmulo de placa.
			Concentração de Aspatato Aminotransferase (AST)		A atividade da AST não aumentou significativamente, mas foi significativamente maior no nível do implante.
Zeza et al. (2017)b	14 dias	Utilização de uma placa acrílica.	Índice de Placa, Sangramento a Sondagem e Profundidade de Sondagem.	20 pacientes	Os resultados do estudo indicam que o tratamento com remoção de placa profissional e terapia fotodinâmica resultou em uma redução significativa no número médio de locais com sangramento a sondagem de 1 para 0 ao redor dos dentes (P = 0,01) e de 3,5 para 2,0 ao redor dos implantes (P = 0,03). Os implantes mostraram um número significativamente maior de sítios com sangramento a sondagem residuais após o tratamento, e a diferença entre os implantes e os dentes foi particularmente pronunciada (implantes: 42%; dentes: 22%) em sulcos rasos (1-2 mm) como observado às 6 semanas após o tratamento.
Schincaglia et al. (2016)	21 dias	Utilização de uma placa acrílica.	Índice gengival (Loe and Silness 1963) e Sangramento gengival (Trombelli et al. 2004).	15 pacientes	Os implantes, acumularam menos placa e sofreram mudanças mais heterogêneas na estrutura do microbioma.
			Luminex		A inflamação ao redor dos dentes e dos implantes correlacionou-se positivamente com IL-1α e IL-1β e com as proporções de *Selenomonas, Prevotella, Alloprevotella* sp. HOT308, *Aggregatibacter* sp. HOT458, *Porphyromonas* sp. HOT275, and *Selenomonas* sp. HOT149 and HOT892 A gengivite, no entanto, mostrou uma correlação positiva mais forte com Lactoferrina e a IL-1ra e uma forte correlação negativa com Rothia.
			Reação em cadeia da polimerase em tempo real.		

Autor	Tempo de Indução	Técnica de Indução	Tipo de Análise	Número de pacientes	Resultados
Meyer et al. (2016)	21 dias	Abstenção de métodos químicos e mecânicos de higienização oral.	Índice de placa, Índice gengival, Profundidade de Sondagem, Sangramento a Sondagem e Recessão gengival.	21 pacientes	Durante 3 semanas de abstenção de higiene oral, o índice gengival (IG) aumentou continuamente. No dia 21, houve significativamente mais locais com IG > 1 nos implantes do que nos dentes. Após reiniciar a higiene oral, o IG diminuiu acentuadamente nos dois grupos. Durante todo o experimento, o índice de placa foi significativamente maior nos dentes do que nos implantes.
			Multiplex.		A IL-1β aumentou significativamente com o acúmulo de placa. Os níveis de IL-1β, GM-CSF, TNF-α e IFN-c foram significativamente maiores nos dentes do que nos implantes no dia 21. IL-8 diminuiu significativamente nos dentes até o dia 14. MIP-1β diminuiu significativamente nos dentes, mas não nos implantes. No acompanhamento de 3 semanas, os níveis de todos os biomarcadores avaliados nos dentes e nos implantes retornaram aos valores basais.
McKenna et al. (2013)	21 dias	Utilização de placa acrílica.	Índice de Placa, Índice de sangramento e Índice gengival.	20 pacientes	Diferenças significativas foram observadas entre os tratamentos (P <0,01) nos índices de placa (F = 16,68), gengival modificado (F = 7,86) e sangramento gengival (F = 18,42). O3 + solução salina e O3 + H2O2 produziram médias ótimas de saúde gengival e foram igualmente eficazes no controle do sangramento (escore médio = 0,05). O2 + solução salina foi menos efetivo (escore médio = 0,56).
Salvi et al. (2012)	21dias	Abstenção de métodos químicos e mecânicos de higienização oral.	Índice de Placa e Índice Gengival Modificados (Mombelli et al., 1987).	15 pacientes	As médias de IP e IG aumentaram significativamente em implantes e dentes. Os implantes produziram um aumento maior no IG médio em comparação com os dentes.
			Checkerboard DNA–DNA hybridization		Não foram encontradas diferenças na contagem total de DNA entre os implantes e os dentes em nenhum momento. Não foram encontradas diferenças na frequência de detecção para patógenos periodontais putativos entre os implantes os dentes.
			Elisa		Os níveis da MMP-8 foram estatisticamente significativamente maiores nos implantes em comparação com os dentes (P < 0,05). Os níveis de IL-1β não diferiram estatisticamente de forma significativa entre dentes e implantes (P > 0.05).

Autor	Tempo de Indução	Técnica de Indução	Tipo de Análise	Número de pacientes	Resultados
Schierano et al. (2008)	21 dias	Abstenção de métodos químicos e mecânicos de higienização oral.	Parâmetros clínicos	25 pacientes	Os índices clínicos avaliados demonstraram que o acúmulo de placa com foi capaz de induzir inflamação na gengiva e na mucosa peri-implantar após 21 dias sem higiene bucal. Tanto o IP quanto o IG aumentaram em todos os pacientes entre os dias 0 e 21 e retornaram aos valores basais no dia 90.
			ELISA (TNF-α, TGF-β and IL-1β)		O TNF-α e o TNF-β foram detectados em todos os 25 pacientes; não foram detectadas alterações significativas no nível total destas citocinas para os dentes e os implantes durante os três tempos experimentais. A IL-1β também foi detectada em todos os 25 pacientes. No fluído gengival crevicular, um aumento significativo na quantidade total desta citocina foi detectado no dia 21 em comparação com o valor inicial. O restabelecimento da higiene oral induziu uma redução significativa desta interleucina. No dia 21, a quantidade total de IL-1β no fluido gengival crevicular foi maior do que no fluido crevicular peri-implantar, mas essa diferença não foi significativa.
Zitzmann et al. (2002)	21 dias	Abstenção de métodos químicos e mecânicos de higienização oral.	Análise Imuno-histoquimica.	14 pacientes	Na mucosa do rebordo alveolar, menores proporções de células endoteliais expressando ICAM-1, ELAM-1 e VCAM-1 foram observadas na gengiva. As células ELAM-1 positivas ocorreram em menor número na gengiva, do que na mucosa peri-implantar. Após 21 dias de acúmulo de placa, a ELAM-1 foi aumentada nos dentes, mas diminuiu na mucosa peri-implantar.
Tawse-Smith et al. (2002)	14 dias	Abstenção de métodos químicos e mecânicos de higienização oral.	Índice de Placa e Índice de Sangramento Gengival Modificados (Mombelli et al., 1987).	36 pacientes	Nenhuma mudança nos scores do Índice de Placa e de Sangramento gengival foram observados no término do estudo. Não houveram diferenças significativas entre os dois métodos de escovação. Não foram observadas diferenças significativas em relação ao tipo de escova de dentes utilizada.
Zitzmann et al. (2001)	21 dias	Abstenção de métodos químicos e mecânicos de higienização oral.	Análise Imuno-histoquimica.	12 pacientes	O tamanho do infiltrado inflamatório nas biópsias iniciais foi de cerca de 0,03 mm^2 tanto na gengiva quanto na mucosa peri-implantar. Após as 3 semanas de acumulo de biofilme, o tamanho da lesão aumentou significativamente nos dois grupos e ocupou uma área de 0,26 mm^2 na gengiva e 0,14 mm^2 na mucosa peri-implantar. Nas biópsias do dia 0, as proporções das várias populações de células examinadas eram semelhantes na gengiva e na mucosa peri-implantar. As frações de tecido de quase todos os tipos de células aumentaram durante as 3 semanas, mas a variação média para cada tipo de célula foi maior na gengiva do que na mucosa peri-implantar A relação CD3/CD19 diminuiu na gengiva entre dia 0 e 21, mas aumentou na mucosa peri-implantar.

Autor	Tempo de Indução	Técnica de Indução	Tipo de Análise	Número de pacientes	Resultados
Pontoriero et al. (1994)	21 dias	Abstenção de métodos químicos e mecânicos de higienização oral.	Incide de Placa, Índice gengival, Profundidade de Sondagem e Nível Clínico de Inserção.	20 pacientes	Não houveram diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios de todos os parâmetros entre dente e implante em qualquer período de observação. O período sem higiene bucal demonstrou uma relação de causa e efeito entre o acúmulo de biofilme e o desenvolvimento de mucosite peri-implantar, conforme estabelecido para as unidades gengivais pelo modelo experimental de gengivite.
			Composição da Placa Sub e Supra-gengival por Microscopia de Contraste de Fase.		Não houve diferenças estatisticamente significativas na composição da microbiota sub e supra-gengival entre dentes e implantes. No entanto, haviam proporções significativamente mais altas de espiroquetas e bastões móveis e menores proporções de células cocóides após as três semanas de ausência de higiene oral nos sítios testes e controle.

5. Discussão

Os estudos apresentados nesta revisão confirmam que os 14 dias de acúmulo contínuo de biofilme ao redor dos dentes e dos implantes sem a realização de qualquer tipo de higiene oral na região de estudo foram suficientes para fornecer informações indispensáveis para o entendimento do início e da progressão da gengivite e da mucosite peri-implantar (Zeza et al., 2017a), apresentam evidências de uma relação de causa e efeito entre o acúmulo de biofilme e a inflamação da mucosa gengival e peri-implantar (Pontoriero et al.,1994; Zitzmann et al., 2001; Schierano et al., 2008; Tawse-Smith et al., 2002) e os achados clínicos dentais estão de acordo com o modelo de progressão da doença periodontal previamente propostos (Page e Schroeder, 1976).

Durante o período inicial de indução, Zeza et al. (2017a), Zeza et al. (2017b) e Salvi et al. (2012) relataram menor acumulo de biofilme ao redor dos implantes quando comparados ao análogo dental. Já no estudo conduzido por Pontoriero et al. (1994), a diferença no acúmulo não foi estatisticamente significante. Essa diferença provavelmente se dá devido as diferentes características de adesão superficial entre o esmalte dental e o material de recobrimento das restaurações implantossuportadas, que podem variar em sua composição, podendo ser de resina, cerâmica ou zircônia. Scarano et al. (2013) avaliou o acumulo não perturbado de biofilme sobre dois cicatrizadores com composições distintas e encontrou diferentes composições na microflora aderida a suas superfícies. Os demais artigos inclusos nesta revisão não fizeram menção a respeito do material de suas próteses.

Clinicamente, Salvi et al. (2012), Meyer et al. (2016) e Schincaglia et al. (2016) observaram uma resposta inflamatória mais agressiva ao redor dos implantes mesmo com um menor acumulo de biofilme, e no estudo de Schincaglia et al. (2016) foram observadas mudanças mais heterogêneas no microbioma durante a abstenção de higiene oral quando comparado com seus homólogos dentais. A exarcebação do processo inflamatório observada foi confirmada por Zitzmann et al. (2001) e Zitzmann et al. (2002) através de análises histológicas realizadas em tecidos periodontais e peri-implantares corroborando Berglundh, Zitzmann e Donati (2011) que além das particularidades clínicas e etiológicas da peri-implantite e da periodontite, encontraram diferenças histopatológicas críticas entre as duas lesões. A ausência do ligamento

periodontal, principal delas, pode limitar o suprimento sanguíneo peri-implantar, principalmente na superfície imediatamente adjacente ao implante (Albrektsson et al. 2014; Carranza et al., 2012; Donath et al. 1992). Além da vascularização, o ligamento periodontal também desempenha importante papel na resposta imune adaptativa, sendo um dos principais tecidos a recrutar células dendríticas, principal célula apresentadora de antígenos (Teng et al., 2006).

A homogeneidade do microbiota de dentes e implantes durante o período de gengivite/mucosite experimentais pode ser explicada pelo pequeno período de acumulo de biofilme ao qual foram expostos, o que é corroborado pelo modelo de sucessão bacteriana da microbiota bucal estabelecido por Kolenbrander e London (1993), e pelos achados de Shibli et al. (2008) que encontraram maiores quantidades de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia* em implantes acometidos por peri-implantite, tanto no bilfime supra- quanto subgengival enquanto as proporções dos complexos microbianos benéficos foram menores no implantes doentes em comparação com os saudáveis. Em tempo, os achados de Silva et al. (2014) que além da presença de bacterianas patogênicas do complexo laranja (Socransky et al., 1998), encontraram patógenos “incomuns”, como *Filifactor alocis*, *Dialister invisus* e *Mitsuokella* sp. HOT 131 no biofilme associado à peri-implantite.

No entanto, a homogeneidade do microbioma (Schincaglia et al., 2016) associado a intensa resposta inflamatória observada nos tecidos peri-implantares, mesmo durante pouco tempo de acúmulo (Zitzmann et al., 2001; 2002; Salvi et al., 2012; Meyer et al., 2016; Schicanglia et al., 2016; Zeza et al., 2017b) reforça a hipótese de que além da composição microbiana do biofilme, a resposta do hospedeiro tem papel crucial no estabelecimento e na progressão da doença peri-implantar.

As respostas inflamatória e imune do hospedeiro são mediadas principalmente por citocinas. Atualmente diversos estudos (Pontoriero et al., 1994; Zitzmann et al., 2001; Schierano et al., 2008; Duarte et al., 2009; Salvi et al., 2012; Meyer et al., 2016; Schincaglia et al., 2016) tem buscado encontrar uma associação determinante entre as citocinas, os patógenos e a resposta do hospedeiro, no entanto suas diferentes propriedades e modo de ação (Abbas, 2015), tornam este um campo de pesquisa amplo e cheio de incertezas.

Sabe-se que em geral, dois grupos distintos de mediadores imunológicos podem ser identificados durante a progressão da doença: a do grupo Th1 (por

exemplo: Interleucina-1β, Interleucina–12 e Interferon – γ), que induzem uma resposta mediada por células; e as citocinas do grupo Th2 (por exemplo: Interleucina-4, e Interleucina–10), que estimulam, predominantemente, a produção de anticorpos (Duarte et al., 2009).

Severino et al. (2016) avaliando pacientes com peri-implantite, detectaram níveis significativamente maiores das citocinas IL-6, IL-17 e IL-33 no fluído gengival crevicular, enquanto pacientes acometidos por mucosite apresentaram níveis aumentados de IL-17 e IL-33. Estas citocinas parecem se relacionar diretamente com a intensificação do processo inflamatório local e contribuem para a presença de aspectos clínicos relacionados a inflamação. Meyer et al. (2016) analisaram as respostas clínicas e imunológicas de pacientes com mais de 70 anos e notaram uma expressão significativamente mais elevada de IL-1β, TNF-α, IFN-γ e GM-CSF ao redor dos dentes, achado semelhante ao apresentado por Schincaglia et al. (2016), mostrando que IL-1ra, IL-1α, IL-1β e lactoferrina aumentaram significativamente ao longo do tempo ao redor dos dentes, enquanto tendências semelhantes foram observadas ao redor dos implantes, mas com significância estatística apenas para IL-1ra. Em Schierano et al. (2008) os implantes mostraram níveis mais baixos e quase significativos de IL-1β em comparação aos dentes. Os autores consideraram a quantidade de IL-1β no fluído um parâmetro a ser considerado na avaliação do processo inflamatório. Já Salvi et al. (2012) encontraram quantidades significativamente maiores de MMP-8 no fluído crevicular dos implantes e as quantidades de IL-1β não diferiram significativamente dos dentes em nenhum dos tempos observados. Zani et al. (2016) consideram os marcadores IL-17, IL-1-ra, Flt-3L, IL-10, sCD40L, GM-CSF, TNFα, PDGF-BB e IL-15 de grande valor para o diagnóstico de sítios peri-implantares doentes em implantes com peri-implantite, quando comparados a sítios peri-implantares sadios em implantes com peri-implantite.

Entretanto, os estudos apresentados não são consensuais sobre a relação entre os marcadores pró-inflamatórios e os patógenos acontece ao redor de dentes e dos implantes, mas é importante que esforços nessa direção sejam realizados, uma vez que as evidências apresentadas sugerem que, no caso da doença peri-implantar, o desenvolvimento de uma terapia imunológica teria um papel determinante sobre a intensidade da resposta inflamatória aos estímulos microbiológicos.

6. Conclusão

Considerando-se os resultados expostos, pode-se concluir que a progressão da mucosite peri-implantar experimental é semelhante à da gengivite experimental.

Sugere-se que mais estudos que avaliem os aspectos clínicos e um maior número de marcadores ao redor dos fluidos periodontal e peri-implantar, assim como sua correlação com os microrganismos presentes durante a maturação do biofilme em humanos devam ser realizados.

Referências Bibliográficas

Abbas, A. K.; Lichtman, A. H.; Pillai, S. H. I. V. Imunologia celular e molecular. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

Albrektsson T, Dahlin C, Jemt T, Sennerby L, Turri A, Wennerberg A. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? Clinical Implant Dentistry and Related Research, Volume 16, Number 2, 2014, 155-65. doi: 10.1111/cid.12142.

American Academy of Periodontology in January 2013. Task force members: Dr. Paul Rosen, chair; Drs. Donald Clem, David Cochran, Stuart Froum, Bradley McAllister, Stefan Renvert, Hom-Lay Wang.

Berglundh T, Lindhe J, Marinello C, Ericsson I, Liljenberg B. Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. Clin Oral Implants Res. 1992 Mar;3(1):1-8. doi: 10.1034/j.1600-0501.1992.030101.x

Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? J Clin Periodontol 2011; 38 (Suppl. 11): 188–202. doi: 10.1111/ j.1600-051X.2010.01672.x.

Carranza Jr., F.A.; Newman M.G.; Takei H.H. Periodontia clínica, 12ª edição, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2016.

Duarte PM, de Mendonça AC, Máximo MBB, Santos VR, Bastos MF, Nociti Junior FH. Differential cytokine expressions affect severity of peri-implant disease. Clin. Oral Impl. Res., 20, 2009; 514–520. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01680.x.

Donath K. Pathogenesis of bony pocket formation around dental implants. J Dent Assoc S Afr 1992; 47:204–208.

Ericsson, T. Berglundh, C. Marinello, B. Liljenberg, J. Lindhe. Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog I. Clin Oral Implants Res. 1992 Sep;3(3):99-103. doi: 10.1034/j.1600-0501.1992.030301.x

Gomes SC, Corvello P, Romagna R, Müller LH, Angst PD, Oppermann RV. How do peri-implant mucositis and gingivitis respond to supragingival biofilm control - an intra-individual longitudinal cohort study. Eur J Oral Implantol. 2015 Spring;8(1):65-73.

Kolenbrander PE, London J. Adhere today, here tomorrow: oral bacterial adherence. J Bacteriol. 1993 Jun;175(11):3247-52.

Konttinen, Y.T., Lappalainen, R., Laine, P., Kitti, U., Santavirta, S. & Teronen, O. (2006) Immunohistochemica evaluation of inflammatory mediators in failing implants. Int J Periodontics Restorative Dent. 2006 Apr;26(2):135-41.

Lang NP, Wilson TG, Corbet EF. Biological complications with dental, implants: their prevention, diagnosis and treatment. Clin Oral Impl Res 2000: 11 (Suppl.): 146–155.

Lee CT, Huang YW, Zhu L, Weltman R. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. J Dent. 2017 Jul; 62:1-12. doi: 10.1016/j.jdent.2017.04.011. Epub 2017 May 3.

Loe H, Theilade E, Jensen Sb. Experimental gingivitis in man. J Periodontol. 1965 May-Jun;36: 177-87.

Melo RF, Lopes BM, Shibli JA, Marcantonio E Jr, Marcantonio RA, Galli GM. Interleukin-1β and interleukin-6 expression and gene polymorphisms in subjects with peri-implant disease. Clin Implant Dent Relat Res. 2012 Dec;14(6):905-14. doi: 10.1111/j.1708-8208.2010.00325.x. Epub 2011 Mar 17.

Meyer S, Giannopoulou C, Courvoisier D, Schimmel M, Müller F, Mombelli A. Experimental mucositis and experimental gingivitis in persons aged 70 or over. Clinical and biological responses. Clin Oral Implants Res. 2016 Jun 23. doi: 10.1111/clr.12912

Nowzari H, Phamduong S, Botero JE, Villacres MC, Rich SK. The profile of inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid around healthy osseointegrated implants. Clin Implant Dent Relat Res 2012; 14:546–552.

Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Lab Invest. 1976 Mar;34(3):235-49.

McKenna DF, Borzabadi-Farahani A, Lynch E. The effect of subgingival ozone and/or hydrogen peroxide on the development of peri-implant mucositis: a double-blind randomized controlled trial. The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. Volume 28, Number 6, 2013; 1483-89

Pontoriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP. Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. Clin Oral Implants Res. 1994 Dec; 5(4):254-9.

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):182-90.

Scarano A, Tripodi D, Carinci F, Piccolomini R, D'Ercole S. Biofilm formation on titanium alloy and anatase-Bactercline® coated titanium healing screws: an in vivo human study. J Osseointegr. 2013;5(1):8-12.

Schierano G, Pejrone G, Brusco P, Trombetta A, Martinasso G, Preti G, Canuto RA. TNF-a TGF-b2 and IL-1b levels in gingival and peri-implant crevicular fluid before and after de novo plaque accumulation. J Clin Periodontol 2008; 35: 532–538. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01224.x.

Schincaglia GP, Hong BY, Rosania A, Barasz J, Thompson A, SobueT, Panagakos F, Burleson JA, Dongari-Bagtzoglou A, Diaz PI. Clinical, Immune, and Microbiome Traitsof Gingivitis and Peri-implant Mucositis. J DENT RES 0022034516668847, first published on October 7, 2016 doi:10.1177/0022034516668847.

Severino VO, Beghini M, de Araújo MF, de Melo ML, Miguel CB, Rodrigues WF, de Lima Pereira SA. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-33 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant mucositis and peri-implantitis. Arch Oral Biol. 2016 Dec; 72:194-199. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.08.021. Epub 2016 Aug 24.

Shibli J, Ivanovski S, Park YB, Alarcon M, Cheung KM, Duncan W, Ettiene D, Girl D, Halhal R, Kakar M, Kim ST, Kim TS, Matheos N, Narongsak L, Ouyahoun JP, Panikar A, Shin SI, Wagh A, Won JU. Group D. Consensus report. Implants--peri-implant (hard and soft tissue) interactions in health and disease: the impact of explosion of implant manufacturers. J Int Acad Periodontol. 2015 Jan;17(1 Suppl):71-3.

Shibli JA, Melo L, Ferrari DS, Figueiredo LC, Faveri M, Feres M. Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. Clin. Oral Impl. Res. 19, 2008; 975–982. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01566.x.

Silva ESC, Feres M, Figueiredo LC, Shibli JA, Ramiro FS, Faveri M. Microbiological diversity of peri-implantitis biofilm by Sanger sequencing. Clin. Oral Impl. Res. 25, 2014, 1192–1199. doi: 10.1111/clr.1223.

Socransky SS1, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol. 1998 Feb;25(2):134-44.

Tawse-Smith A, Duncan WJ, Payne AG, Thomson WM, Wennström JL. Relative effectiveness of powered and manual toothbrushes in elderly patients with implant-supported mandibular overdentures. J Clin Periodontol. 2002 Apr; 29(4):275-80.

Teng Y-T A. Protective and destructive immunity in the periodontium: Part 1- Innate and humoral immunity and the periodontium. J Dent Res. 2006; 85: 198-208.

Zani SR, Moss K, Shibli JA, Teixeira ER, de Oliveira Mairink R, Onuma T, Feres M, Teles RP. Peri-implant crevicular fluid biomarkers as discriminants of peri-implant health and disease. J Clin Periodontol. 2016 Oct;43(10):825-32. doi: 10.1111/jcpe.12586. Epub 2016 Aug 10.

Zeza B, Pilloni A, Angiullo G, Malatesta F, Mongardini C. Aspartate aminotransferase activity in peri-implant mucositis: experimental peri-implant mucositis model of 14 days. Minerva Stomatol. 2017(a) Dec;66(6):248-254. doi: 10.23736/S0026-4970.17.04075-4. Epub 2017 Oct 3.

Zeza B, Farina R, Pilloni A, Mongardini C. Clinical outcomes of experimental gingivitis and peri-implant mucositis treatment with professionally administered plaque removal and photodynamic therapy. Int J Dent Hyg. 2017(b) Aug 11. doi: 10.1111/idh.12302.

Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental peri-implant mucositis in man. J Clin Periodontol. 2001 Jun; 28(6):517-23.

Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Expression of endothelial adhesion molecules in the alveolar ridge mucosa, gingiva and periimplant mucosa. J Clin Periodontol. 2002 Jun; 29(6):490-5.

Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. J Clin Periodontol 2008; 35(8 Suppl): 286-291.