



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DOS GENES DA IL-1 E
DO IL-1RA COM A PERI-IMPLANTITE**

Trabalho submetido por

António Maria de Campos Serrano Telo Pacheco
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina
Dentária

setembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DOS GENES DA IL-1 E
DO IL-1RA COM A PERI-IMPLANTITE**

Trabalho submetido por
António Maria de Campos Serrano Telo Pacheco
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina
Dentária

Trabalho orientado por
Mestre José Maria Cardoso

Trabalho co-orientado por
Prof. Doutor Ricardo Alves

setembro de 2020

AGRADECIMENTOS

Encontro-me profundamente grato pelo apoio de todas as pessoas que me ajudaram ao longo de todo este percurso académico, e sem as quais a realização deste projeto não teria sido possível.

Em primeiro lugar, ao meu orientador, Mestre José Maria Cardoso, pela disponibilidade cedida desde o início do projeto, por toda a dedicação demonstrada e pela tranquilidade que sempre foi capaz de me transmitir.

Aos meus pais, ao meu irmão e à minha irmã Joana, pelo apoio incondicional que sempre me deram, independentemente das circunstâncias. Por terem sempre acreditado em mim ao longo desde tumultuoso percurso académico e desta viagem que tem sido os últimos anos. Um simples obrigado jamais seria suficiente para exprimir a minha gratidão para com eles.

Ao meu irmão Tiago, por me ter fomentado e desenvolvido um espírito crítico desde cedo, e por sempre me ter ensinado a questionar o porquê das coisas.

À Carolina, pelo pilar que foi ao longo de todo este percurso. Um enorme obrigado por todo o carinho, paciência e persistência para comigo nesta longa viagem. E por ter estado sempre presente nas alturas mais críticas.

À Alice, Catarina, Madalena, Sousa e Viriato por todo o companheirismo, amizade e momentos que proporcionaram ao longo deste trajeto.

Um obrigado especial à minha ex parceira de box, Rita, por todos os momentos que tivemos, pela amizade, paciência e por todo o crescimento que tivemos juntos.

Aos meus amigos de longa data, por me acompanharem em mais uma etapa.

Por fim, à Egas Moniz, que se constituiu uma segunda casa ao longo deste longo percurso, e que me proporcionou momentos e amizades que irei levar para sempre.

RESUMO

A peri-implantite consiste numa condição patológica que ocorre nos tecidos em redor dos implantes, sendo caracterizada por inflamação na mucosa peri-implantar e subsequente perda progressiva de osso de suporte, devido à acumulação microbiana e/ ou fatores iatrogénicos. Contudo, a doença é provavelmente o resultado de vários fatores que podem influenciar a resposta inflamatória do hospedeiro, como o tabaco, o stress e variações genéticas, polimorfismos, em determinados genes relevantes para a reação imunológica.

Os principais objetivos desta revisão narrativa são caracterizar a peri-implantite, descrevendo a sua etiologia, os seus principais fatores de risco, prevalência, parâmetros de diagnóstico e principais formas de tratamento atuais. Também se pretende reunir a mais recente evidência científica acerca da possível relação entre a existência de polimorfismos nos genes IL-1A, IL-1 β e IL-1RN e o desenvolvimento da peri-implantite. Também serão identificadas e descritas as principais técnicas laboratoriais genéticas e bioquímicas utilizadas para averiguar esta possível relação.

Para a realização desta revisão narrativa, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica recorrendo às plataformas informáticas de literatura científica Pub-Med, SciELO, Medline e Cochrane. A pesquisa foi efetuada em Português e Inglês, recorrendo a termos chave como: “Peri-implantite/Peri-implantitis”, “diagnóstico peri-implantite/ Peri implantitis diagnostic” “tratamento peri-implantite /treatment”, “polimorfismos IL-1/ Il-1 Gene polymorphisms”, “Marcadores enzimáticos Peri-implantite/Peri-implantitis Biomarkers”.

Palavras-chave: Peri-implantite, IL-1, polimorfismos genéticos, marcadores enzimáticos peri-implantite.

ABSTRACT

Peri-implantitis consists in a pathologic condition that occurs in tissues surrounding the implants, characterized by inflammation in the peri-implant mucosa and subsequent progressive bone loss, caused by microbial accumulation and/or iatrogenic factors. However, the disease is likely to be the result of several factors that can influence the inflammatory host response, such as tobacco, stress and genetic variations, polymorphisms, in specific genes which are relevant for the immune response.

The main objectives of this narrative review are to characterize peri-implantitis, describing its etiology, main risk factors, prevalence, diagnostic parameters and its current main treatment pathways. It is also intended the gathering the most recent scientific evidence regarding the possible relation between the existence of IL-1A, IL-1 β and IL-1RN gene polymorphisms and the development of peri-implantitis. The main genetic and biochemical laboratorial techniques used to verify this relation will also be identified and described.

To develop this narrative review, a bibliographic search was conducted by resorting to the scientific literature computer platforms Pub-Med, SciELO, Medline and Cochrane, in order to scientifically support this work. The search was conducted in portuguese and english, by using keywords such as: “Peri-implantite/Peri-implantitis”, “diagnóstico peri-implantite/ Peri-implantitis diagnostic” “tratamento Peri-implantite/ Peri implantitistreatment”, “polimorfismos IL-1/ Il-1 Gene polymorphisms”, “Marcadores enzimáticos Peri-implantite/Peri-implantitis Biomarkers”.

Keywords: Peri-implantitis, IL-1, genetic polymorphisms, peri-implantitis enzymatic markers.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO.....	15
II. DESENVOLVIMENTO.....	17
1. Peri-implantite.....	17
1.1. Considerações anatómicas peri-implantares.....	17
1.1.1. Mucosa peri-implantar.....	17
1.1.1. Nível ósseo peri-implantar	17
1.1.2. Profundidade de sondagem.....	18
1.1.3. Arranjo das fibras	18
1.1.4. Resposta inflamatória e cicatrização	18
1.2. Definição de Mucosite peri-implantar.....	19
1.3. Definição de peri-implantite.....	20
1.4. Etiologia	20
1.5. Fatores/indicadores de risco	21
1.5.1. História prévia de periodontite	22
1.5.2. Tabagismo	22
1.5.3. Diabetes	23
1.5.4. Deficiente controlo de placa ou terapia de manutenção regular.....	24
1.5.5. Fatores genéticos	24
1.6. Prevalência da peri-implantite.....	25
1.7. Classificação.....	26
1.8. Diagnóstico.....	27
1.8.1. Considerações no diagnóstico	28
1.9. Tratamento.....	29
1.9.1. Tratamento conservador	29
1.9.1.1. Terapia medicamentosa.....	29
1.9.1.2. Terapia manual.....	30
1.9.1.3. Terapia com laser	31
1.9.1.4. Terapia fotodinâmica.....	31

1.9.2. Tratamento cirúrgico	32
1.9.2.1. Cirurgia ressetiva.....	33
1.9.2.2. Cirurgia regenerativa.....	33
2. Alterações bioquímicas em doentes com peri-implantite	35
2.1. O papel das citocinas na resposta inflamatória	35
2.2. Família das IL-1	36
2.2.1. O papel do antagonista do recetor da IL-1 (IL-1Ra)	36
2.2.2. Relação da IL-1 com o desenvolvimento da peri-implantite.....	37
3. Polimorfismos Genéticos	38
3.1. Definição de mutação	38
3.2. Definição de alelo.....	38
3.2.1. Conceito de desequilíbrio de ligação/ <i>linkage disequilibrium</i>	38
3.3. Definição de polimorfismo	39
3.4. Tipos de polimorfismos.....	39
3.4.1. Polimorfismos de base única - SNPs.....	39
3.4.2. Sequências repetitivas polimórficas	41
3.4.2.1. Número variável de repetições tandem (VNTR).....	41
3.4.2.2. Repetições <i>short tandem</i> (STR)	41
3.4.3. Polimorfismos de inserção /deleção	42
3.5. Técnicas laboratoriais para a análise dos polimorfismos	42
3.5.1. Técnica de polimerização em cadeia (PCR).....	42
3.5.2. Técnica <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i> (RFLP).....	44
3.6. Associação de polimorfismos genéticos com doenças inflamatórias	45
3.6.1. Aglomerado de genes da IL-1	46
3.6.1.1.1. Gene IL-1A	46
3.6.1.1.2. Gene IL-1B.....	46
3.6.1.1.3. Gene do antagonista recetor IL-1RN.....	46
3.6.1.1.4. Genótipo composto IL-1A e IL-1B	47
3.6.2. Associação de polimorfismos genéticos com a periodontite.....	47
3.6.2.1. Associação dos polimorfismos da IL-1 com a periodontite	48
3.6.2.2. Testes de suscetibilidade genética para a periodontite	48
3.6.3. Associação dos polimorfismos da IL-1 com a peri-implantite.....	49
3.6.3.1. Associação da peri-implantite com os polimorfismos dos genes IL-1A, IL-	

1B e IL-1RN.....	50
3.6.3.2. Evidência científica da associação da peri-implantite com os polimorfismos dos genes IL-1A, IL-1B e IL-1RN	50
3.6.3.3. Relação entre a frequência dos genótipos e os casos com peri-implantite..	57
3.6.4. Associação da peri-implantite com outros polimorfismos	58
III. CONCLUSÃO.....	61
IV. BIBLIOGRAFIA	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema ilustrativo da abordagem da peri-implantite. Adaptado de (Mishler & Shiau 2014).

Figura 2 – Polimorfismo de base única para dois alelos. Adaptado de (Al-koofe & Mubarak 2020)

Figura 3 – Técnica laboratorial de *Southern-Blotting*. Adaptado de (Forrester et al., 2016).

Figura 4 – As 3 etapas da técnica de PCR. Adaptado de (Garibyan & Avashia, 2013)

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela resumo dos critérios de diagnóstico da peri-implantite, na ausência de dados de observações prévias. Adaptado de (Berglundh et al., 2018)

Tabela 2 – Associação entre complicações implantares e os fatores de risco usando o modelo de regressão logística multivariado. Adaptado de (Gruica et al., 2003)

Tabela 3 – Resumo dos principais estudos clínicos que relacionam os polimorfismos genéticos da IL-1A, IL-1B e IL-1RN com a perda óssea ou com a peri-implantite. Adaptado de (Dereka et al., 2011)

Tabela 4 – Frequência dos genótipos IL-1A -889 alelo 2 + IL-1B+3954 alelo 2 + IL-1RN VNTR alelo 2 e IL-1A -889 alelo 2 + IL-1B+3954 alelo2 obtidos para os casos de estudo e respectivos controlos. Adaptado de (Laine et al., 2006)

Tabela 5 – Frequência dos genótipos positivo (+) e negativo (-) obtidos para os casos de estudo e respectivos controlos. Adaptado de (Hamdy & Ebrahim 2011)

Tabela 6 – Frequência dos genótipos TNF- α -308G/A, IL-1A -889C/T e IL-1B+3954 C/T obtida para os grupos de estudo e os seus respectivos controlos. Adaptada de (He et al., 2019)

LISTA DE SIGLAS

ABL – Perda Óssea Absoluta

CD – *Cluster of differentiation*

CHX – Clorhexidina

CNV – Variações *Copy Number*

CO₂ – Dióxido de Carbono

DIM - distância entre o ombro do implante e a margem coronal da mucosa peri implantar

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

Er,Cr: YSGG - *erbium, chromium-doped yttrium-scandium-gallium-garnet*

Er: YAG - *erbium-doped yttrium-aluminium-garnet*

HS – Hemorragia à Sondagem

IFN – Interferão

IG – Índice gengival

IL – Interleucina

IP – Índice de Placa

kDa - Kilodalton

LPS - Lipopolissacárido

MMP – Metaloproteinase

Nd: YAG - *neodymium-doped yttrium-aluminium-garnet*

NIP – Nível de Inserção Periodontal

OPG – Osteoprotegerina

OR – *Odds Ratio*

PCR – Reação de Polimerização em Cadeia

PDT – Terapia fotodinâmica

PS – Profundidade de Sondagem

PGE₂ – Prostaglandina E₂

RANKL – Ativador de recetores do fator nuclear kappa-B ligante

RCT – Ensaio Clínico Aleatório

RFLP – *Restriction Fragment Length Polymorphism*

RNA – Ácido Ribonucleico

SNP – Polimorfismo de Base Única

STR – *Short Tandem Repeat*

TANK – TRAF associado com o ativador NF-KB.

TRAF – Família de fatores associados a recetores TNF (TRAF)

TE – Elementos Transponíveis

TGF - Fator de Crescimento Tumoral

TNF – Fator de Necrose Tumoral

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

VNTR – Número Variável de Repetições Tandem

I. INTRODUÇÃO

Atualmente o edentulismo total ou parcial tem sido contornado cada vez mais através da colocação de implantes dentários, os quais apresentam uma elevada taxa de sucesso. No entanto, podem surgir complicações devido a processos inflamatórios que ocorrem em torno dos tecidos duros e moles que envolvem os implantes, tais como a peri-implantite (Lang & Berglundh, 2011).

A peri-implantite caracteriza-se pela presença de alterações inflamatórias nos tecidos moles peri-implantares e modificações no nível da crista óssea devido à acumulação microbiana e/ou fatores iatrogénicos (Berglundh et al., 2018). A sua etiologia é multifatorial, não havendo apenas um fator responsável pelo aparecimento e desenvolvimento da doença. É amplamente descrito na literatura o papel da colonização bacteriana no desenvolvimento da peri-implantite, enquanto fator necessário, embora não suficiente, para a evolução da mesma. São conhecidos ainda, vários fatores/ indicadores de risco que potenciam os efeitos inflamatórios em torno dos implantes, sendo uma deficiente higiene oral e os hábitos tabágicos os que mais se destacam (Petkovic-Curcin et al., 2017):

Estudos recentes têm vindo a enfatizar cada vez mais a importância da componente genética e da suscetibilidade individual no aparecimento e desenvolvimento da peri-implantite. Mesmo quando expostos a fatores de risco semelhantes, nem todos os pacientes desenvolvem a doença, evidenciando a importância da predisposição genética e as diferenças existentes entre populações (Petkovic-Curcin et al., 2017). Surge assim a necessidade da identificação de mecanismos genéticos, bem como de biomarcadores moleculares, que possam ser utilizados como fatores preditivos do desenvolvimento da peri-implantite e que permitam um melhor acompanhamento e tratamento dos pacientes com implantes dentários.

Relativamente aos fatores genéticos, vários estudos têm sugerido uma possível associação entre os polimorfismos dos genes da interleucina 1 (IL-1) e do antagonista do recetor da interleucina 1 (IL-1Ra) com a peri-implantite, falha do implante e perda óssea peri-implantar. Contudo, à luz da evidência científica atual, não parece estar claro se a suscetibilidade genética do hospedeiro pode ou não determinar a suscetibilidade para complicações biológicas em implantes dentários, embora já tenha sido apontada como um potencial indicador de risco (Huynh-Ba, Lang, Tonetti, Zwahlen & Salvi, 2008).

Relativamente à falha de implantes, não tem sido verificado na literatura uma associação estatisticamente significativa entre este fator e a presença de genótipos específicos (Dereka, Mardas, Chin, Petrie & Donos, 2011). Desta forma, o alvo de estudo da presente revisão narrativa será sobre a associação dos polimorfismos da IL-1 e do IL-1Ra com a peri-implantite, e não com a falha de implantes.

No que diz respeito aos biomarcadores, de acordo com a literatura, a IL-1 β e o fator de necrose tumoral α (TNF- α) são aqueles que mais estão associados com a peri-implantite e que desempenham um papel mais evidente na destruição dos tecidos peri-implantares (Alassy, Parachuru & Wolff, 2019). Também se tem verificado uma associação do desenvolvimento desta patologia com a presença de prostaglandina E₂ (PGE₂), enquanto molécula vasodilatadora presente em locais de inflamação e que influencia o processo de reabsorção óssea (Dursun & Tözüm, 2016).

II. DESENVOLVIMENTO

1. Peri-implantite

1.1. Considerações anatômicas peri-implantares

Os tecidos peri-implantares que se formam após o processo de colocação do implante, apresentam algumas semelhanças e diferenças, quando comparados com os tecidos periodontais (Dhir, Mahesh, Kurtzman & Laxman, 2013).

1.1.1. Mucosa peri-implantar

O tecido mole que circunda o implante apresenta várias semelhanças quando comparado com a gengiva que rodeia o dente e é designado por mucosa peri-implantar. É composta por tecido fortemente queratinizado, epitélio do sulco, epitélio juncional e tecido conjuntivo subjacente (James & Schultz, 1974).

Ao nível dos tecidos moles, após a colocação do implante, é iniciado um processo de cicatrização da mucosa alveolar que condiciona as características da inserção do tecido conjuntivo, bem como do epitélio que se origina. No processo de cicatrização da ferida, o tecido epitelial tem a função de cobrir tecido conjuntivo que seja exposto e lesado durante o processo cirúrgico. As células epiteliais irão, desta forma, migrar para a zona lesada por ação cirúrgica e restabelecer a continuidade epitelial, sendo capazes de se unir à superfície do implante, formando hemidesmossomas e uma lâmina basal que originam uma barreira semelhante ao epitélio juncional (Lindhe & Berglundh, 1998).

O tecido conjuntivo e o epitélio juncional formam uma inserção em torno do implante com cerca de 2 mm de altura (Berglundh & Lindhe, 1996).

1.1.1. Nível ósseo peri-implantar

Ao nível dos tecidos duros, após colocação do implante e/ou colocação de cargas oclusais, verifica-se frequentemente um processo de perda óssea radiográfica designado por remodelação óssea inicial (Naert, Duyck & Vandamme, 2012). A explicação para esta perda óssea inicial é frequentemente atribuída a um processo de cicatrização que ocorre após a adaptação fisiológica à função ou ao trauma operatório e às respectivas forças mecânicas envolvidas (Frost, 2004).

1.1.2. Profundidade de sondagem

A profundidade de sondagem (PS) corresponde à distância entre a margem gengival e a profundidade de penetração da sonda no sulco ou bolsa periodontal, e é um dos parâmetros clínicos básicos utilizados para medir o nível de inserção periodontal (NIP) em torno de um dente (Hefti, 1997).

A PS dos implantes é geralmente superior, quando comparado com a dos dentes, uma vez que neste procedimento a extremidade da sonda termina no tecido conjuntivo junto à crista óssea e apicalmente ao epitélio juncional, como resultado das diferentes densidades dos tecidos. A hemorragia à sondagem é geralmente um fator mais fidedigno na sondagem de dentes do que na sondagem em torno dos implantes (Dhir et al., 2013).

1.1.3. Arranjo das fibras

Existe uma diferença significativa entre a disposição e o número de fibras do tecido conjuntivo entre dentes e implantes (Akagawa, Takata, Matsumoto, Nikai & Tsuru, 1989).

Em dentes naturais, existe uma ligação resiliente entre o dente e o osso alveolar, devido à existência do ligamento periodontal. Em implantes que se encontrem osteointegrados, o ligamento periodontal está ausente e forma-se uma ligação rígida característica, na forma de uma anquilose funcional. Esta perda de resiliência que se observa nos implantes resulta numa transmissão direta das forças na interface implante-osso, pelo que não há margem para acomodação de eventuais desarmonias oclusais através de movimentos dentários de compensação (Dhir et al., 2013).

1.1.4. Resposta inflamatória e cicatrização

Os implantes, comparativamente aos dentes naturais, contêm um suprimento vascular menor. Após a colocação de um implante, é necessário que ocorra a formação de novos vasos sanguíneos, angiogénese, para que seja possível assegurar as necessidades de nutrientes e de oxigénio no local de intervenção, bem como a remoção de restos celulares de forma a garantir um processo adequado de cicatrização (Arnold & West, 1991).

Numa revisão elaborada por Dhir et al. (2013), concluiu-se que existe uma resposta inflamatória mais pronunciada nos tecidos peri-implantares como resultado de uma menor irrigação sanguínea e diferenças nos rácios entre os fibroblastos e o colagénio, bem como uma capacidade de regeneração tecidual alterada, quando comparada com os tecidos periodontais.

1.2. Definição de Mucosite peri-implantar

Em 2018 surgiu uma nova classificação para as doenças periodontais e peri-implantares que procurou melhorar a classificação previamente utilizada desde 1999. Segundo a nova classificação, as condições e doenças peri implantares podem ser divididas em quatro grupos: o primeiro grupo diz respeito à saúde peri implantar, o segundo à mucosite peri-implantar, o terceiro à peri-implantite e o quarto relativo às deficiências nos tecidos moles e duros peri-implantares (Berglundh et al., 2018).

Idêntico à progressão de gengivite para periodontite, assume-se que a mucosite peri-implantar precede a peri implantite (Schwarz, Derks, Monje & Wang, 2018).

A mucosite Peri-implantar é definida clinicamente pela presença de hemorragia à sondagem, com ou sem aumento da PS, comparativamente às avaliações clínicas prévias, e pela ausência de perda óssea que se estenda para além do nível da crista óssea, resultante de uma remodelação óssea inicial. Podem ser detetadas, também, a presença de supuração, tumefação ou de eritema. Sinais clínicos inflamatórios tornam-se desta forma, necessários para definir esta condição (Berglundh et al., 2018).

No que diz respeito à profundidade de sondagem, observa-se frequentemente um aumento deste parâmetro clínico na presença de mucosite. Isto pode ser explicado por uma diminuição da resistência à sondagem ou pelo edema, semelhante ao que se verifica na gengivite (Berglundh et al., 2018).

1.3. Definição de peri-implantite

De acordo com a nova classificação introduzida por Berglundh et al., (2018), a peri-implantite é definida como uma condição patológica que ocorre nos tecidos duros e moles em torno dos implantes dentários, caracterizada pela inflamação da mucosa e pela progressiva perda do osso de suporte, identificada radiograficamente. Em locais que apresentem peri-implantite, a profundidade de sondagem está relacionada com a perda óssea, pelo que esta constitui um indicador da severidade da doença.

Histologicamente, as lesões da peri-implantite estendem-se apicalmente ao epitélio juncional e contém elevados números e densidade de células plasmáticas, macrófagos e neutrófilos. Quando comparado com os tecidos periodontais, não se verifica a existência de ligamento periodontal nem de cimento radicular nos tecidos peri-implantares. Na zona de tecido conjuntivo não existem fibras aderidas à superfície do implante e o epitélio peri-implantar é frequentemente mais comprido. No que diz respeito à irrigação destes tecidos, verifica-se, também, que os tecidos em torno do implante apresentam um menor grau de vascularização na zona situada entre o epitélio juncional e a crista óssea comparativamente à zona de tecido conjuntivo dos tecidos periodontais (Berglundh et al., 2018).

Para Berglundh et al. (2018), em estudos epidemiológicos os casos de peri-implantite são definidos por um conjunto de 3 critérios de diagnóstico da patologia. Em primeiro lugar, pela presença de hemorragia e/ou supuração, quando realizada uma sondagem delicada. Em segundo, pelo aumento da profundidade de sondagem quando comparado com exames clínicos prévios. Por fim, pela presença de perda óssea que se estenda para além do nível da crista óssea definido após ter ocorrido o processo de remodelação óssea inicial, resultante da colocação do implante.

1.4. Etiologia

A colonização bacteriana na forma de placa e de biofilme, bem como a resposta inflamatória e imunitária por parte do hospedeiro têm sido considerados como os fatores etiológicos mais importantes na origem da peri-implantite. A evidência científica baseada em estudos observacionais revela que pacientes que tenham deficientes níveis de higiene

oral ou um baixo controlo de placa bacteriana, ou que não comparecem com a regularidade devida às consultas de manutenção/ suporte implantar apresentam um risco acrescido de desenvolver peri-implantite (Berglundh et al., 2018).

Segundo Renvert e Quirynen (2015), a microbiota associada a lesões de peri-implantite é complexa e apresenta uma vasta heterogeneidade.

Relativamente ao perfil bacteriano associado à doença, podem-se encontrar em elevadas concentrações as espécies do complexo vermelho, *P. gingivalis*, *T. Denticola* e *T. Forsythia*, a espécie, *A.a.* bem como outros microrganismos periodontopatogénicos *Prevotella Intermedia*, *Prevotella Nigrescens*, *Streptococcus Constellatus*. Existem, no entanto, outras espécies que não estão associadas à patologia periodontal e que assumem um papel preponderante na etiologia da peri-implantite, como a bactéria *Staphylococcus aureus*. Esta bactéria tem sido encontrada em elevadas concentrações neste tipo de lesões, apresentando uma elevada afinidade para o titânio (Persson & Renvert, 2014).

Mais do que a composição qualitativa da microflora, a sua composição quantitativa desempenha um papel essencial no desenvolvimento da peri-implantite (Rakic et al., 2016).

1.5. Fatores/indicadores de risco

Encontram-se descritos na literatura vários fatores/ indicadores de risco na origem do desenvolvimento da peri-implante, tais como a idade, devido sobretudo ao facto da população mais idosa apresentar maior probabilidade de desenvolvimento de patologias crónicas, a existência de periodontite, a história prévia de periodontite, a falta de assiduidade na consulta de medicina dentária, hábitos de higiene oral deficientes, a presença de doenças sistémicas tais como diabetes *mellitus* descontrolada, doentes imunodeprimidos, causas iatrogénicas (como o extravasamento de cimento desencadeando um processo inflamatório designado por cementite), defeitos ao nível dos tecidos moles ou falta de gengiva queratinizada em torno do implante e a existência de uma história prévia de falha de um ou mais implantes (Dreyer et al., 2018).

Dos vários fatores de risco descritos na literatura, os hábitos tabágicos e uma

história prévia de periodontite aparentam ser os mais frequentemente associados ao desenvolvimento da peri-implantite, estando ambos relacionados com uma maior prevalência da doença (Mombelli, Müller & Cionca, 2012).

1.5.1. História prévia de periodontite

A periodontite é uma doença comum cuja prevalência aumenta com a idade (Nazir et al., 2020).

Schwarz et al., publicaram, em 2018, uma revisão cujo objetivo foi descrever as principais características relacionados com a peri-implantite, incluindo os principais fatores ou indicadores de risco associados com esta doença. No que diz respeito à associação da existência de uma história prévia de periodontite com o desenvolvimento da peri-implantite, foi reunida informação de 18 estudos relativos a este tópico.

Os autores concluíram, através da análise dos respetivos artigos, que existe evidência científica robusta retirada a partir de estudos longitudinais e transversais, em como a história prévia de periodontite constitui um fator/indicador de risco para a peri-implantite.

De forma semelhante, Dreyer et al., (2018) analisaram 6 estudos relativamente a este tópico e verificaram uma tendência forte de doentes com uma história prévia de periodontite serem mais suscetíveis à peri-implantite.

1.5.2. Tabagismo

O tabagismo tem sido fortemente associado com o desenvolvimento de periodontite crónica, perda dentária e perda de inserção clínica (Tomar & Asma, 2000).

Também foi reportado na literatura, que os fumadores apresentavam perda óssea crestal peri-implantar consideravelmente maior, quando comparados com os não fumadores (Lindquist, 1997).

Nesta linha de pensamento, foram realizados diversos estudos, cujo objetivo foi de verificar a existência de uma associação entre o tabagismo e a peri-implantite. No

entanto, os resultados obtidos para esta associação parecem ser contraditórios na literatura (Stacchi et al., 2016).

Schwarz et al. (2018), analisaram um total de 17 artigos relativos a esta associação, e concluíram que não existia evidência suficientemente conclusiva em como o tabagismo constituía um fator/indicador de risco para a peri-implantite. A razão desta fraca associação não é inteiramente compreendida por parte dos autores, mas que poderá estar relacionada com diferenças na caracterização entre fumadores e não fumadores, nos vários estudos incluídos, no sentido em que havia variações consideráveis de estudo para estudo. A caracterização dos hábitos tabágicos nos estudos incluídos foi realizada exclusivamente a partir de informações transmitidas pelos doentes, o que por si só também terá contribuído para a ausência desta associação.

Contrariamente, Dreyer et al. (2018) verificaram, numa revisão sistemática com meta-análise realizada sobre a epidemiologia e fatores de risco da peri-implantite, uma associação significativa entre o tabagismo e a peri-implantite (*Odds Ratio* 1.7), tendo sido analisados um total de 8 estudos na meta-análise.

1.5.3. Diabetes

A Diabetes *mellitus* engloba um grupo de doenças metabólicas que podem ser divididas em tipo 1, caracterizadas pela destruição autoimune das células β , produtoras de insulina, ou em tipo 2, caracterizadas por uma resistência à ação da insulina (Veiseh, Tang, Whitehead, Anderson & Langer, 2014).

Esta desordem tem sido identificada como um fator de risco para a periodontite (Taylor & Borgnakke, 2008).

De forma semelhante, tem sido sugerido que pacientes com diabetes têm um risco maior de vir a desenvolver peri-implantite (Schwarz et al., 2018).

No entanto, segundo uma revisão elaborada por Schwarz et al. (2018), a identificação da diabetes enquanto fator de risco para o desenvolvimento da peri-implantite parece ser inconclusiva. Foram analisados nesta revisão um total de 12 artigos,

dos quais 8 não verificaram associação entre a diabetes *mellitus* e o desenvolvimento da peri-implantite.

Já Dreyer et al. (2018), analisaram um total de 5 artigos sobre o potencial papel da diabetes no desenvolvimento da peri-implantite, tendo verificado uma associação positiva entre os dois fatores. Os autores concluíram, ainda, que os doentes com diabetes *mellitus* apresentavam uma probabilidade 2 vezes maior de desenvolver peri-implantite, comparativamente aos doentes não diabéticos.

1.5.4. Deficiente controlo de placa ou ausência de terapia de manutenção regular

A implementação de medidas de controlo de infeção autoadministradas e administradas profissionalmente, são de grande importância para a prevenção de doenças periodontais. A falta de terapia manutenção regular está associada com a perda dentária e perda de inserção em dentes (Axelsson, Nyström & Lindhe, 2004)

Da mesma forma, surgiram vários estudos com o objetivo de verificar a associação de um controlo de placa insuficiente com a peri implantite. Schwarz et al. (2018), analisaram um total de 15 estudos acerca desta associação, tendo concluído que existe evidência científica de que um controlo de placa insuficiente e a ausência de terapia de manutenção regular constituem fatores/indicadores de risco para o desenvolvimento da peri-implantite.

1.5.5. Fatores genéticos

Diversos estudos têm sido realizados com o intuito de verificar a potencial associação entre os diversos polimorfismos genéticos e a ocorrência da peri-implantite, a maioria dos quais inclui a IL-1 e o recetor do antagonista da IL-1, IL-1Ra. (Liao et al., 2014).

Estudos observacionais recentes têm, também, estudado a possível associação de polimorfismos genéticos ao nível da osteoprotegerina (OPG) (Zhou & Zhao, 2016), IL-6 (Casado, Villas-Boas, de Mello, Duarte & Granjeiro, 2013), TNF- α -308A/G e CD14-159 C/T (Rakic et al., 2014) e a peri-implantite, evidenciando assim o papel que os fatores genéticos poderão ter no desenvolvimento da doença.

Numa revisão elaborada por Schwarz et al. (2018), os fatores genéticos foram considerados como áreas de futura pesquisa no que diz respeito à sua associação com a peri-implantite. Os autores concluíram que não existem, ainda, sobre o tema, estudos com uma dimensão de amostra considerável nem estudos clínicos prospectivos suficientes. No entanto, à luz da evidência científica disponível até à data, parece haver uma potencial influência de polimorfismos genéticos na patogénese da peri-implantite.

1.6. Prevalência da peri-implantite

A prevalência da peri-implantite apresenta amplas variações descritas na literatura. Essa variação de resultados obtidos prende-se com o facto da análise do desenvolvimento desta doença estar dependente de vários fatores. Por um lado, temos o facto de em vários estudos a taxa de prevalência ser analisada com base no implante, e não no indivíduo, como deveria ser, tendo em conta que é o paciente e não o próprio implante que sofre da doença de forma independente. Desta forma, implantes que sejam analisados no mesmo paciente não podem ser considerados independentes entre eles, pelo que se deverá ter em conta que os dados recolhidos em implantes do mesmo paciente se encontram inflacionados (Klinge & Meyle, 2012).

Um estudo elaborado por Tomasi e Derks (2012), relativamente à qualidade dos estudos epidemiológicos relacionados com as doenças peri-implantares, concluiu que existe uma necessidade de melhorar a forma como estes estudos são elaborados e reportados. Na maioria dos estudos analisados nesta revisão não era claro qual o tipo de estudo aplicado, não eram referidas fontes de enviesamento ou distorção dos dados obtidos, nem tinha sido realizado nenhum teste de sensibilidade estatística.

Por outro lado, os dados relativos à prevalência e incidência da peri-implantite poderão ser fortemente influenciados por diferentes critérios clínicos e radiológicos utilizados para definir a doença. Há ainda que ter em conta que existem variações acentuadas nas taxas de prevalência entre indivíduos que apresentem vários fatores de risco de desenvolvimento da doença e indivíduos “saudáveis”, isentos dos mesmos. Desta forma, o tipo de população envolvida nos estudos, geral ou específica, irá influenciar os resultados obtidos, sendo expectável a obtenção de taxas superiores em indivíduos associados aos fatores de risco.

Tendo estes fatores em conta, em 2012 foi publicada uma meta-análise onde se concluiu que a prevalência da peri-implantite era de 9,6% quando avaliada a nível dos implantes e 18,8% quando calculada por paciente. Já nos fumadores, um grupo de alto risco segundo a evidência atual, as taxas de prevalência obtidas para a peri-implantite aumentaram para 36,3% (Atieh, Alsabeeha, Faggion & Duncan, 2012).

Mais recentemente, uma revisão sistemática com meta análise publicada por Lee, Huang, Zhu & Weltman (2017), englobou 47 estudos relativos à prevalência da mucosite peri-implantar e da peri-implantite. No caso da peri-implantite, estimou-se uma média de prevalência para o desenvolvimento da peri-implantite de 9,5% associado aos implantes e 19,83% associada aos pacientes de forma individual.

1.7. Classificação

Previamente à existência da atual classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares não havia um sistema de classificação para a mucosite e peri-implantite. Isto fez com que surgissem diversas interpretações dos resultados dos estudos, no que diz respeito ao diagnóstico desta patologia, do seu tratamento, prognóstico e da sua prevalência.

Zitzmann e Berglundh (2008) tinham concluído, numa revisão da literatura, que a definição clínica de peri-implantite diferia em muitos dos estudos publicados.

Koldslund, Scheie & Aass (2010), verificaram que o facto de se utilizarem diferentes definições de peri-implantite produzia grandes discrepâncias nos valores obtidos para as taxas de prevalência e incidência da patologia.

Desta forma, foi proposta por Froum e Rousen (2012) uma classificação para a peri-implantite, no sentido de tentar colmatar as falhas dos sistemas utilizados até à data e que ainda é vista como uma referência nos dias de hoje. Esta classificação baseava-se em 3 estádios clínicos distintos, com base na severidade da doença: inicial, moderado e avançado.

O estágio inicial, corresponde clinicamente a uma profundidade de sondagem

igual ou superior a 4 mm, com hemorragia e/ou supuração à sondagem e perda óssea inferior a 25% do comprimento do implante.

No estágio moderado, verifica-se uma profundidade de sondagem superior ou igual a 6mm, com hemorragia e/ou supuração à sondagem e uma perda óssea que se estende desde 25 a 50% do comprimento do implante.

O estágio avançado é caracterizado por uma profundidade de sondagem igual ou superior a 8 mm, com hemorragia e/ou supuração à sondagem e perda óssea que se prolonga em mais de 50% do comprimento do implante.

A perda óssea apresentada deve ser medida em radiografias desde o momento em que é introduzida a carga definitiva protética até à data mais recente. Caso não se encontrem disponíveis, deverá ser utilizada a radiografia mais recente desde que foi introduzida a carga (Froum & Rosen, 2012).

1.8. Diagnóstico

De acordo com a nova classificação das doenças periodontais e peri-implantares introduzida em 2018, o diagnóstico da peri-implantite é feito com base em 2 vertentes: uma avaliação clínica e uma avaliação radiográfica.

Na prática clínica diária, o diagnóstico de peri-implantite de um ou mais implantes colocados pelo mesmo clínico que faz a sua manutenção é considerado, nos seguintes casos: hemorragia e/ou supuração após realizada uma sondagem suave, aumento da PS comparativamente a exames prévios e observação de perda óssea para além das mudanças no nível da crista óssea resultantes do processo de remodelação óssea inicial.

Caso não estejam disponíveis dados relativamente a observações prévias, o diagnóstico é baseado numa combinação de fatores. Clinicamente, verifica-se profundidade de sondagem superior ou igual a 6 mm, assim como a presença de hemorragia e/ou supuração, após ter sido realizada uma sondagem cuidadosa. Radiograficamente, verifica-se que os níveis ósseos em torno do implante apresentam-se a uma distância igual ou superior a 3mm para apical da porção mais coronal da vertente intraóssea do implante (Berglundh et al., 2018).

HS e/ou Supuração	Sim
PS	≥ 6mm
Nível Ósseo	≥ 3mm apicalmente à porção mais coronal da vertente intraóssea

Tabela 1 – Tabela resumo dos critérios de diagnóstico da peri-implantite, na ausência de dados de observações prévias. Adaptado de (Berglundh et al., 2018)

1.8.1. Considerações no diagnóstico

Para a realização de um correto diagnóstico por parte do clínico, existem diversos fatores relacionados com o implante e patologias associadas que segundo Berglundh et al. (2018), deverão ser avaliados, de forma a evitar potenciais fatores de confusão. Por um lado, deverá ser tido em conta que não existe um implante único genérico e de que existem diferentes características de superfície associadas a múltiplos desenhos de implantes disponíveis no mercado, com diferentes protocolos cirúrgicos. Ter em consideração, também, que o nível da crista óssea que é expectável de obter após a colocação do implante, numa situação de saúde peri-implantar, poderá variar e está dependente do processo de remodelação óssea fisiológica.

Berglundh et al. (2018), recomendam que sejam avaliados os parâmetros de profundidade sondagem e do nível ósseo radiográfico, posteriormente à colocação de próteses implanto-suportadas. Após o período de carga, deverá ser realizada uma radiografia adicional de forma a criar uma referência para o nível ósseo, depois de ocorrido o processo de remodelação fisiológica.

Em casos em que o paciente surja com uma prótese implanto-suportada pela primeira vez, deverão ser requisitados exames clínicos e radiográficos realizados previamente, de forma a conseguir estabelecer uma comparação com os níveis ósseos atuais, bem como eventuais modificações que possam ter ocorrido.

1.9. Tratamento

1.9.1. Tratamento conservador

O tratamento conservador engloba técnicas nas quais não é necessária uma abordagem cirúrgica, isto é, abrir um retalho. Engloba técnicas mais recentemente descritas na literatura como a terapia com recurso a laser ou a terapia fotodinâmica, para além do tratamento manual e com recurso a medicação (Smeets et al., 2014).

1.9.1.1. Terapia medicamentosa

A literatura relativamente à utilização de medicação para tratamento da peri-implantite é ampla, podendo distinguir-se essencialmente dois tipos de terapias utilizadas: a administração sistémica e local de antibióticos e a aplicação de colutórios anti-sépticos (Smeets et al., 2014).

No que diz respeito à primeira, um ensaio clínico aleatório elaborado por Schär et al. (2013), pretendeu comparar os resultados obtidos no tratamento de implantes a partir da administração local de antibiótico na forma de esferas de minociclina, grupo de controlo, com os resultados obtidos através de terapia fotodinâmica, grupo de teste, aos 3 e aos 6 meses. Aos 3 meses, observou-se uma redução significativa do número de locais com hemorragia à sondagem em ambos os grupos. Aos 6 meses, verificou-se uma resolução parcial da inflamação da mucosa em 15% dos pacientes do grupo de controlo. Não se verificaram diferenças significativas ao nível da redução de perda de inserção aos 6 meses em ambos os casos.

Mais recentemente, um estudo publicado por Shibli et al. (2019), sobre a eficácia de terapia sistémica conjunta de amoxicilina e metronidazol no tratamento da peri-implantite concluiu que não havia benefícios clínicos ou microbiológicos no seu uso.

Relativamente à aplicação de colutórios, uma revisão elaborada por Smeets et al. (2014), concluiu que a aplicação de clorhexidina resultou numa redução de profundidades de sondagem, numa adesão ao implante superior e numa redução geral da inflamação medida pelos níveis dos marcadores inflamatórios IL-1 β , fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e PGE₂ em vários estudos da literatura.

1.9.1.2. Terapia manual

A terapia manual mais simples caracteriza-se pela descontaminação mecânica exercida com instrumentos diferentes das curetas convencionais, visto que estas são capazes de modificar a superfície do implante e torná-la rugosa. Desta forma, é recomendada a realização do procedimento com instrumentos de dureza inferior à do titânio, tendo sido comprovada a obtenção de uma superfície do implante menos rugosa (Unursaikhan et al., 2012).

O tratamento mecânico tem sido comprovado eficaz no tratamento da mucosite peri-implantar, no entanto não parece haver evidência na literatura que comprove que seja igualmente eficaz no tratamento da peri-implantite e na obtenção de melhores parâmetros clínicos como a redução da profundidade de sondagem ou na recuperação de perda de inserção (Mahato, Wu & Wang, 2016).

Para além do tratamento manual com curetas, tem sido descrito na literatura a utilização de instrumentos ultrassónicos com pontas especiais que parecem ser eficazes na redução do número de locais com hemorragia à sondagem. No entanto, não parece haver diferenças significativas entre os dois métodos no que diz respeito à redução da profundidade de sondagem ou alteração do nível ósseo (Karring, Stavropoulos, Ellegaard & Karring, 2005).

Como alternativa à utilização de curetas ou de instrumentos ultrassónicos, foi desenvolvido um sistema de jato de ar abrasivo para polimento ou limpeza de superfícies dentárias, considerado também como um método de limpeza para as superfícies implantares em pacientes com peri-implantite (Schwarz et al., 2015).

No que diz respeito à eficácia destes métodos, uma revisão sistemática publicada por Schwarz et al. (2015), concluiu que a utilização do jato de ar com pó de glicina pode melhorar a eficácia dos tratamentos não cirúrgicos da peri-implantite, quando comparado com o desbridamento mecânico convencional, verificando-se um menor número de locais com hemorragia à sondagem quando se utiliza deste sistema.

1.9.1.3. Terapia com laser

A terapia com laser tem sido utilizada várias vezes no tratamento de doenças da cavidade oral como a doença periodontal. Mais recentemente, tem sido cada vez mais aplicada ao nível dos tecidos duros e da superfície dos implantes devido à sua ação antibacteriana. Esta técnica apresenta vários benefícios tais como a vaporização, ablação, bioestimulação, hemostase e inibição e destruição bacterianas, levando a efeitos terapêuticos e respostas biológicas favoráveis, pelo que a sua utilização é considerada adequada e eficaz no tratamento de várias condições infecciosas e inflamatórias da cavidade oral. Existem vários tipos de laser com diferentes aplicações na cavidade oral. O laser díodo e o laser de dióxido de carbono (CO₂), *neodymium-doped yttrium-aluminium-garnet* (Nd:YAG), têm sido utilizados essencialmente no tratamento de tecidos moles. Mais recentemente, foram desenvolvidos os lasers *erbium*, *chromium-doped yttrium-scandium-gallium-garnet* (Er,Cr:YSGG) e *erbium-doped yttrium-aluminium-garnet* (Er:YAG), que podem ser utilizados nos tecidos duros assim como nos tecidos moles. Atualmente, as superfícies dos implantes, assim como os tecidos moles e duros periodontais, podem ser tratados com lasers e estão a ser implementados diversos sistemas de laser na área da medicina dentária para controlo e tratamento de doenças peri-implantares e periodontais (Aoki et al., 2015).

De forma semelhante ao tratamento da periodontite, o procedimento básico do tratamento em implantes passa pela descontaminação dos locais infetados em redor do implante, bem como das eventuais superfícies afetadas. No entanto, apesar das várias opções de tratamento com laser disponíveis atualmente, a informação disponível sobre a eficácia da utilização deste método é limitada e a evidência científica atual sugere não haver superioridade nos resultados obtidos no tratamento com laser, quando comparado com os métodos convencionais (Kotsakis, Konstantinidis, Karoussis, Ma & Chu, 2014).

1.9.1.4. Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (PDT) tem surgido na literatura como uma alternativa na descontaminação das superfícies implantares. Baseia-se na utilização de um laser díodo de baixa energia, combinado com componentes fotossensibilizantes, como o azul de toluidina, que se ligam às paredes bacterianas e reagem com o substrato quando excitados. O fotossensibilizante liga-se às células alvo e quando irradiado por comprimentos de onda

específicos e na presença de oxigénio, formam-se radicais livres deste elemento, bem como de outros agentes fortemente reativos, com efeitos bactericidas para os microorganismos a que se ligam (Bombeccari et al., 2013).

À semelhança de outras opções de tratamento da peri-implantite, a evidência científica atual não permite afirmar que os resultados obtidos em pacientes com peri-implantite diagnosticada submetidos a PDT sejam superiores aos obtidos pelas outras opções de tratamento. Um ensaio clínico aleatório prospetivo realizado por Bassetti et al., com um follow-up de 12 meses, teve como objetivo comparar os resultados clínicos obtidos em pacientes com peri-implantite tratados com microsferas de minociclina, comparativamente a pacientes com implantes submetidos a PDT. Concluíram que a redução do número de bactérias, bem como os resultados clínicos obtidos em termos de hemorragia à sondagem e inflamação foram semelhantes em ambos os grupos de estudo, pelo que a PDT pode constituir uma alternativa viável à administração de antibióticos locais, no tratamento não cirúrgico da peri-implantite na sua fase inicial.

Por outro lado, parece haver benefício na terapia combinada do tratamento mecânico convencional com a PDT. Recentemente, foi publicada em 2018 uma meta-análise cujo objetivo principal foi verificar o papel da PDT comparativamente ao de outros tratamentos, testados em ensaios clínicos aleatórios (RCTs). Observou-se uma redução significativa nos níveis de perda de inserção clínica com o uso simultâneo de ambas as terapias, comparativamente a outras opções de tratamento. No entanto, não se verificaram resultados estatisticamente significativos nos níveis de placa, profundidade de sondagem ou hemorragia à sondagem (Sivaramakrishnan & Sridharan, 2018).

1.9.2. Tratamento cirúrgico

A abordagem cirúrgica no tratamento da peri-implantite ocorre normalmente após a tentativa de tratamento através do tratamento não cirúrgico, sendo recomendada quando esta falha.

A sua taxa de sucesso também aparenta ser superior quando comparada aos métodos não cirúrgicos isolados, e normalmente é realizada em combinação com a terapia não cirúrgica. Esta abordagem consiste essencialmente na abertura de um retalho por via cirúrgica, com consequente desbridamento mecânico e descontaminação química da

superfície do implante (Smeets et al. 2014).

A abertura de um retalho com posterior tratamento antibiótico sistêmico tem provado ser altamente eficaz em alguns estudos realizados em casos com peri-implantite (Heitz-Mayfield et al., 2012).

1.9.2.1. Cirurgia ressetiva

A cirurgia ressetiva periodontal compreende a abertura de um retalho de forma a que seja possível remover defeitos ósseos agudos e nivelar crateras e defeitos angulares de forma a facilitar o seu desbridamento e permitir o reposicionamento apical do retalho, permitindo uma redução na profundidade de sondagem. Em implantes, o procedimento é feito de forma idêntica a casos de periodontite, com resultados semelhantes, embora dependa da profundidade inicial do defeito e das características específicas do mesmo (de Waal et al, Raghoobar, Meijer, Winkel & Winkelhoff, 2016).

Tem também sido descrito na literatura, que a superfície dos implantes influencia o desenvolvimento da peri-implantite, sendo que superfícies mais rugosas estão associadas a um maior risco de desenvolvimento da doença. Partindo deste princípio, assumiu-se que realizar procedimentos de alisamento das superfícies dos implantes, permite obter um maior controlo infeccioso. Este procedimento de alisamento é designado por implantoplastia, e é realizado com o auxílio de uma broca de carbide ou diamantada para produzir uma superfície menos rugosa. A técnica permite não só a descontaminação do implante como também impede ou dificulta a recolonização bacteriana futura (Smeets et al., 2014).

1.9.2.2. Cirurgia regenerativa

A cirurgia regenerativa envolve a tentativa de regeneração óssea em defeitos em torno do implante, de forma a possibilitar a manutenção do implante por um maior período de tempo. Para tal, é realizado um retalho, após o qual se procede à descontaminação mecânica e colocação de um enxerto ósseo, com ou sem recurso a membrana (Ramanauskaite & Juodzbaly, 2016).

Há que ter em conta também, que a cirurgia regenerativa não é um procedimento indicado para todos os casos. Segundo Mishler e Shiao (2014), a abordagem regenerativa

deverá ser efetuada em defeitos verticais ósseos de 2 ou 3 paredes e contidos. No caso de existir um defeito ósseo de 1 parede, horizontal ou não contido deverá optar-se pela cirurgia ressetiva, existindo ainda situações nas quais se poderá optar por uma combinação dos dois métodos.

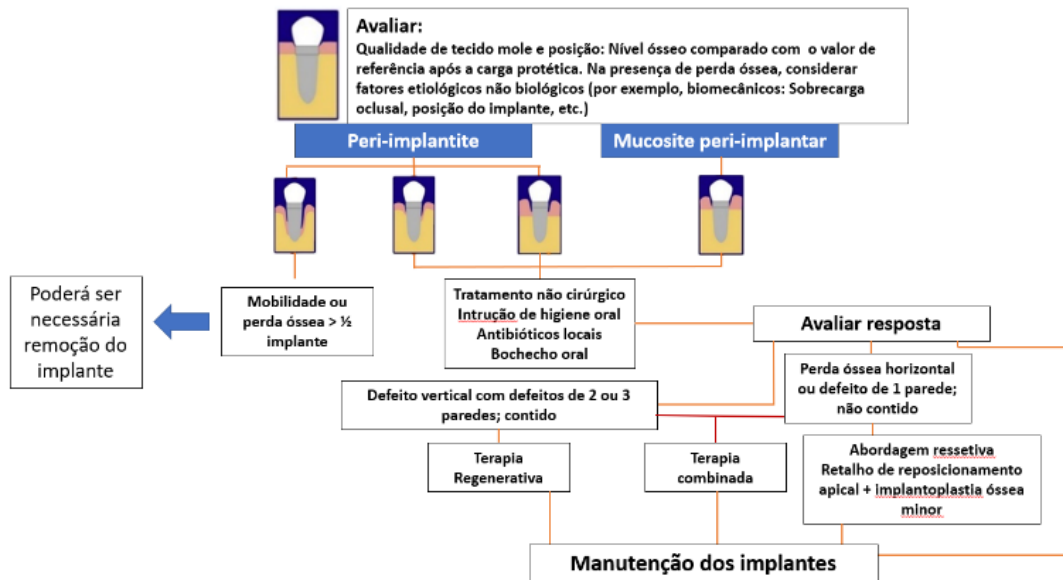


Figura 1 – Esquema ilustrativo da abordagem da peri-implantite. Adaptado de (Mishler & Shiau, 2014).

2. Alterações bioquímicas em doentes com peri-implantite

Quando ocorre uma resposta inflamatória, podem ser libertadas citocinas pró-inflamatórias de ação destrutiva, associadas ao desenvolvimento e/ou progressão da doença. Estas moléculas têm vindo a ser associadas a um aumento de atividade osteoclástica que por sua vez podem levar à perda dos implantes em pacientes com peri-implantite, ou perda de dentes em pacientes com periodontite (Javed & Almas, 2010).

2.1. O papel das citocinas na resposta inflamatória

Citoquinas são um termo genérico usado para descrever um grupo de pequenas proteínas que são segregadas por células e são responsáveis pela comunicação entre outras células e as interações entre si. Dividem-se em citocinas anti-inflamatórias, citocinas pró-inflamatórias, e quimiocinas dependendo do efeito que exercem.

As citocinas anti-inflamatórias são moléculas com capacidade de regular a resposta imunitária do hospedeiro, inibindo a ação inflamatória, ao atuarem em consonância com inibidores específicos de citocinas e outros recetores solúveis. As principais citocinas com ação anti-inflamatória incluem o antagonista do recetor da IL-1, a IL-4, a IL-10, IL-11 e IL-13. Existem ainda moléculas como o interferão alfa (IFN- α), o fator de crescimento beta transformante (TGF- β) e a IL-6 que, dependendo da situação, podem atuar como citocinas pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias.

As citocinas pró-inflamatórias são moléculas produzidas principalmente por macrófagos e libertadas maioritariamente por macrófagos e monócitos, podendo também ser libertadas por células endoteliais e fibroblastos. Têm uma ação potenciadora da resposta inflamatória e estão envolvidas no processo da dor patológica. Destacam-se como principais citocinas pró-inflamatórias a IL-6, a IL-1 β e o TNF- α .

As quimiocinas são um grupo de citocinas que possuem a particularidade de induzir o fenómeno de quimiotaxia, ao serem capazes de recrutar e ativar subpopulações específicas de leucócitos, atuando como reguladores ou mediadores da resposta inflamatória (Zhang & An, 2009).

2.2. Família das IL-1

A IL-1 consiste num grupo de citocinas multifuncionais que desempenham um papel crucial na patogénese da periodontite, possuindo atividade na resposta imunitária, na degradação tecidual, na inflamação e na homeostase dos tecidos (Graves & Cochran, 2003).

O grupo das IL-1 é uma superfamília constituída por 11 elementos, idênticos geneticamente entre si. Incluem os subtipos IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, IL-36ra, IL-36 α , IL-37, IL-36 β , IL-36 γ , IL-38 e IL-33 (Greenstein & Hart, 2002)

A IL-1 α e a IL-1 β foram as citocinas que foram descobertas em primeiro lugar em 1974 por Charles A. Dinarello e, como consequência, têm sido também as mais estudadas. Ambas ligam-se ao mesmo recetor, IL-1ra, embora sejam codificadas por diferentes genes. Após a sua tradução por um precursor proteico de 31 kilodaltons (kDa), são ambas clivadas em formas mais curtas de 17 kDa e constituídas por diferentes sequências de aminoácidos (Dinarello, Goldin & Wolff, 1974); (Dinarello, 2013); (Paolo & Shayakhmetov, 2016).

A IL-1 pode ter diferentes funções. Pode estimular o catabolismo do tecido conjuntivo e a reabsorção óssea, regular a adesão de moléculas de expressão que facilitam a migração dos leucócitos para os tecidos e atuar como um ativador de células imunitárias, fibroblastos e outras células nucleadas induzindo a produção de prostaglandina E₂ (PGE₂) e metaloproteinases (MMPs) (Andreiotelli, Koutayas, Madianos & Strub, 2008).

2.2.1. O papel do antagonista do recetor da IL-1 (IL-1Ra)

O recetor do antagonista da IL-1(IL-1Ra) constitui uma citocina anti-inflamatória, capaz de se ligar à superfície celular das células do hospedeiro usando o mesmo recetor que a molécula pro-inflamatória IL-1, inibindo, desta forma, a transdução do sinal ao bloquear o recetor (Laine et al. 2006).

2.2.2. Relação da IL-1 com o desenvolvimento da peri-implantite

O efeito das IL-1 na resposta inflamatória é determinado através do equilíbrio entre a IL-1 α , a IL-1 β e o IL-1ra, a partir da ligação competitiva que este último estabelece com o recetor da IL-1 de forma a bloquear a atividade da IL-1 α ou da IL-1 β . A atividade da IL-1 é fortemente induzida por lipopolissacarídeos (LPS) das paredes celulares de bactérias gram negativas. Esta atua direta ou indiretamente na iniciação e amplificação da resposta imunitária, ao induzir a expressão de um substrato de moléculas efetoras como MMPs, citocinas e quimiocinas.

Desta forma, a capacidade que determinadas bactérias periodontopatogénicas têm de estimular a produção da IL-1, de induzir a expressão exagerada de IL-1 nos tecidos periodontais e do efeito que têm no periodonto em geral, podem constituir uma sequência de eventos que se encontra na origem da patogénese da doença periodontal, bem como da peri-implantite (Liao et al., 2014).

Se o impacto microbiano não puder ser controlado por ação dos neutrófilos e de outras células protetoras, a resposta do hospedeiro irá originar uma sequência de reações que irão conduzir, a longo prazo, à destruição do tecido conjuntivo e do tecido ósseo (Sanz et al., 1991).

Os LPS existentes nas paredes das bactérias gram negativas desencadeiam a libertação de citocinas por parte de macrófagos, fibroblastos, linfócitos e células epiteliais (Nu Nu, Berglundh, Ericsson & Spontaneous, 2004).

As inúmeras citocinas que são libertadas encontram-se ligadas entre si e apresentam diversas funções, constituindo uma rede ativa que controla a resposta do hospedeiro. Citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , IL-1 α e a IL-1 β comunicam com outras células, como fibroblastos e células epiteliais, para que estas produzam prostaglandinas (como a PGE₂) associadas à destruição óssea, e MMPs que induzem a degradação de tecido conjuntivo (Kornman, 2006); (Takashiba, Naruishi & Murayama, 2003).

3. Polimorfismos Genéticos

A variabilidade genética constitui a base do mecanismo da evolução. Desde que surgiu a teoria da evolução das espécies proposta por Darwin, dada por processos de seleção natural, que a variação genética dentro de uma população e entre espécies tem vindo a ser estudada (Singh, 2001).

3.1. Definição de mutação

Mutações são alterações que ocorrem ao nível dos nucleótidos de uma determinada sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA) de um organismo, numa situação em que as alterações do DNA não foram corrigidas pelos mecanismos de reparação celular. Constituem o motor da evolução capaz de induzir a variação genética responsável pelo processo de evolução e podem resultar num aumento da sua frequência numa população ou no seu eventual desaparecimento (Hershberg, 2015).

3.2. Definição de alelo

Alelos são formas alternativas de um determinado gene, em que cada um destes poderá ter um ou mais alelos. Podem partilhar a mesma localização num dado cromossoma e, portanto, o mesmo *locus* ou situarem-se em diferentes *loci* caracterizando-se como homozigóticos ou heterozigóticos, respetivamente. Alelos para genes ocorrem em pares, contribuem para a existência de diferenças entre indivíduos e influenciam fenótipos (Elston, Satagopan & Sun, 2012).

3.2.1. Conceito de desequilíbrio de ligação/*linkage disequilibrium*

O termo desequilíbrio de ligação (ou *linkage disequilibrium*) consiste na associação não aleatória de alelos em diferentes *loci* numa determinada população. Isto é, quando a frequência de associação de diferentes alelos é superior ou inferior à frequência que seria expectável se os *loci* fossem independentes e associados aleatoriamente, os alelos dizem-se estar em desequilíbrio de ligação (Slatkin, 2008).

3.3. Definição de polimorfismo

Uma variação numa determinada sequência de DNA que ocorra com uma frequência igual ou superior a 1% na população é designada por polimorfismo (Brookes, 1999).

Se ocorrer numa população com uma elevada incidência é referido como um fenómeno de ocorrência natural, que pode ter um efeito benéfico ou neutro. À semelhança das mutações genéticas, um polimorfismo pode também conter uma ou mais alterações nucleótídicas (Forrester, Dick, Roberts & Pearlman, 2016).

Alterações genéticas podem, também, ocorrer ao nível da transcrição de proteínas. Como tal, os polimorfismos podem não ocorrer na região do gene que codifica para uma dada proteína, mas sim na sua região promotora. Desta forma, influenciam a quantidade de proteínas produzidas por um determinado gene.

Formas alélicas diferentes de um gene podem produzir uma proteína idêntica, ou podem produzir diferentes isoformas de uma determinada proteína. Desta forma, o impacto que a ocorrência de um polimorfismo tem pode variar. Pode não resultar em nenhuma alteração funcional ou pode variar desde pequenas alterações funcionais, a alterações dramáticas ou até mesmo à obliteração da função da proteína. (Kinane, 2003); (Kinane, Shiba & Hart, 2005); (Nares, 2003).

3.4. Tipos de polimorfismos

Os polimorfismos genéticos encontram-se geralmente em várias formas, nomeadamente os polimorfismos de base única (SNP), os polimorfismos *tandem repeat*, os quais incluem as *variable number of tandem repeats* (VNTR) e as repetições curtas tandem (STR), os polimorfismos de inserção e deleção, os elementos transponíveis (TE) ou repetições Alu, alterações estruturais e as variações *copy number* (CNV) (Teama, 2018).

3.4.1. Polimorfismos de base única - SNPs

Os polimorfismos mais comuns são os polimorfismos de base única (SNP), normalmente localizados nas zonas periféricas dos genes que codificam para proteínas.

Estas zonas já são reconhecidas atualmente como essenciais para a regulação da expressão de determinadas proteínas ou genes, bem como para a ligação do ácido ribonucleico (RNA) (Al-Koofee & Mubarak, 2020).

Ocorrem geralmente uma vez a cada 300 nucleótidos existindo, em média, 10 milhões de SNPs no genoma, localizando-se entre genes ou dentro destes. Podem representar indicadores hereditários, cuja sequência pode ser identificada por peritos, como estando ligada a determinada patologia. Perante a sua ocorrência no interior de um gene ou numa localização perto deste, poderão representar um impacto inicial significativo, ao alterarem o papel de determinado gene. Na maioria dos casos, no entanto, os SNPs não exercem influência no estado geral de saúde do indivíduo. Investigações conduzidas nos SNPs têm inferido que estes poderão auxiliar na determinação da reação de um indivíduo a determinada medicação e estabelecer vias de fatores genéticos de doença entre indivíduos relacionados (Al-Koofee & Mubarak, 2020).

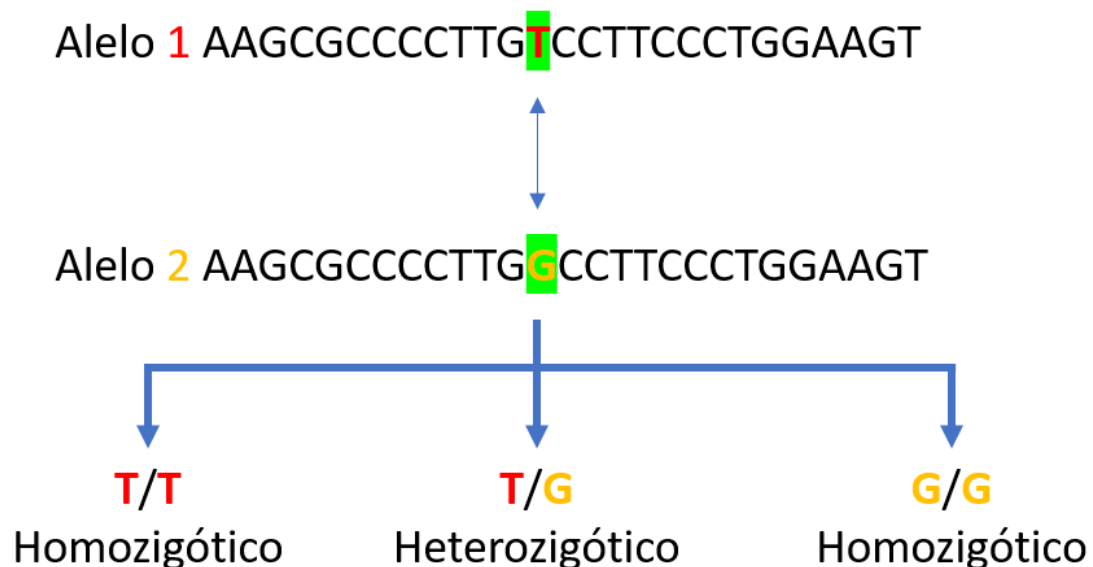


Figura 2 – Polimorfismo de base única para dois alelos. Adaptado de (Al-koofe & Mubarak 2020)

O facto de existirem diferentes versões do mesmo material genético em diferentes indivíduos, levou a que estas pudessem vir a ser utilizadas como marcadores genéticos, em particular no que toca a enzimas humanas e outras proteínas, nas quais é possível identificar os polimorfismos em grupos populacionais diferentes (Forester et al. 2016).

3.4.2. Sequências repetitivas polimórficas

A extensão do genoma humano inclui sequências genéticas ou intergenéticas que incluem retro genes e transposições, compostos por pequenas sequências de bases azotadas repetidas em tandem e que podem representar mais de dois terços do ADN humano. O número de unidades das sequências tandem varia muito entre indivíduos. Os polimorfismos *tandem repeats* dividem-se em dois tipos: os minissatélites de números variáveis de repetições tandem (VNTR) e os microsatélites de *short tandem repeats* (STRs). A diferença entre alelos distintos é consequência da diferença no número de bases azotadas repetidas que existem em alelos de diferentes comprimentos, pelo que os polimorfismos de repetições tandem foram identificados como polimorfismos de comprimento. Desta forma, a diferença entre a classificação de microsatélite ou minissatélite depende na distância de blocos de unidades repetidas. (Al-koofe & Mubarak 2020).

3.4.2.1. Número variável de repetições tandem (VNTR)

As VNTR são um tipo de repetições tandem nas quais uma ordem pequena de 10 a 60 pares de bases (pb) é frequentemente alterada de uma determinada posição. São, desta forma, caracterizadas como minissatélites que por sua vez se encontram disseminados pelo ADN humano. O número de bases repetidas contidas nos minissatélites é variável entre indivíduos, pelo que a extensão da matriz que é moldada pelas VNTR também o é.

As técnicas frequentemente utilizadas para identificar as VNTR são as reacções de polimerização em cadeia (PCR), amplificações de banda pela técnica *southern blotting* e a eletroforese em gel (Al-koofe & Mubarak 2020).

3.4.2.2. Repetições *short tandem* (STR)

As repetições short tandem (STR) consistem numa matriz tandem reiterada e normalmente idêntica de unidades repetidas que variam em número. Representam um método típico para genotipar identidades parentais e forenses e são constituídas

geralmente por 2-6 pbs, pelo que são caracterizadas como microssatélites. As STRs humanas ocorrem aproximadamente uma vez a cada 2 kb (kilobases), sendo o tipo mais frequente composto por 2 pbs. Desta forma, tratam-se geralmente de repetições dinucleotídicas que são amplamente utilizadas como marcadores de ligação cromossômica em kits comerciais (Lareu & Compostela, 2013).

3.4.3. Polimorfismos de inserção /deleção

Os polimorfismos de inserção/deleção, também designados por “indel”, consistem num tipo de variação genética na qual uma sequência específica de nucleótidos se encontra presente ou ausente, caracterizada como inserção ou deleção, respetivamente.

Não são tão comuns como os SNPs. No entanto, encontram-se amplamente disseminados pelo genoma e constituem um total de 3 milhões das 15 milhões de variantes genéticas conhecidas (Al-koofe & Mubarak 2020).

3.5. Técnicas laboratoriais para a análise dos polimorfismos

No que diz respeito aos métodos de deteção dos polimorfismos, existem várias técnicas passíveis de serem utilizadas, das quais se destacam duas: PCR seguida da técnica de *restriction fragment length polymorphism* (RFLP) e análise do número variável de repetições tandem (VNTR).

3.5.1. Técnica de polimerização em cadeia (PCR)

A reação de polimerização em cadeia (PCR) foi desenvolvida em 1983 por Kary Mullis, vencedor do prémio Nobel da Química em 1993, e por Michael Smith. O seu aparecimento veio a revolucionar o mundo da biologia molecular nos últimos anos, sendo atualmente uma técnica comum e indispensável, utilizada por vários laboratórios e por inúmeros investigadores. É amplamente utilizada hoje em dia no diagnóstico de patologias, na sequenciação e clonagem de genes e em estudos do genoma, de uma forma muito sensível e rápida.

A técnica de PCR permite obter um grande número de cópias de um fragmento específico de DNA a partir de uma base complexa de DNA. Pode ser realizada obtendo material genético de uma grande variedade de tecidos e organismos, sendo necessário apenas uma quantidade residual de DNA para gerar um número de cópias suficiente que

possa ser analisada posteriormente através de técnicas laboratoriais convencionais.

Para realizar cada ensaio de PCR, é necessário a presença da amostra de DNA, *primers*, nucleótidos e da DNA polimerase. A função desta enzima é crucial, uma vez que tem a função de ligar os nucleótidos de forma a originar os produtos da PCR. Os nucleótidos incluídos nesta técnica são os presentes no DNA: A adenina(A), timina(T), citosina(C) e guanina(G). Os *primers* são pequenos fragmentos de DNA com uma sequência definida de nucleótidos que é complementar à sequência do DNA-alvo que se pretende amplificar, permitindo desta forma especificar o produto a ser amplificado. Atuam como um ponto de extensão a partir do qual a DNA polimerase pode iniciar a criação de cópias. Estes componentes são posteriormente misturados num tubo de ensaio ou em placas com poços de cultura e colocados numa máquina que permite a realização de ciclos repetidos de amplificação de DNA em 3 fases.

Na primeira fase, a solução de reação é aquecida acima do ponto de fusão das duas cadeias complementares que constituem o ADN alvo, levando à sua separação (desnaturação).

Na segunda fase, a temperatura é diminuída de forma a permitir que os *primers* se consigam ligar aos fragmentos de DNA-alvo, num processo designado por hibridação. Só é possível que ocorra este processo nas zonas cujas sequências sejam complementares.

Na terceira e última fase, a temperatura é novamente elevada, permitindo que a DNA polimerase consiga estender os *primers* ao adicionar nucleótidos à cadeia de DNA em desenvolvimento. Para cada repetição destas 3 etapas, o número de moléculas de DNA copiadas duplica (Garibyan & Avashia, 2013).

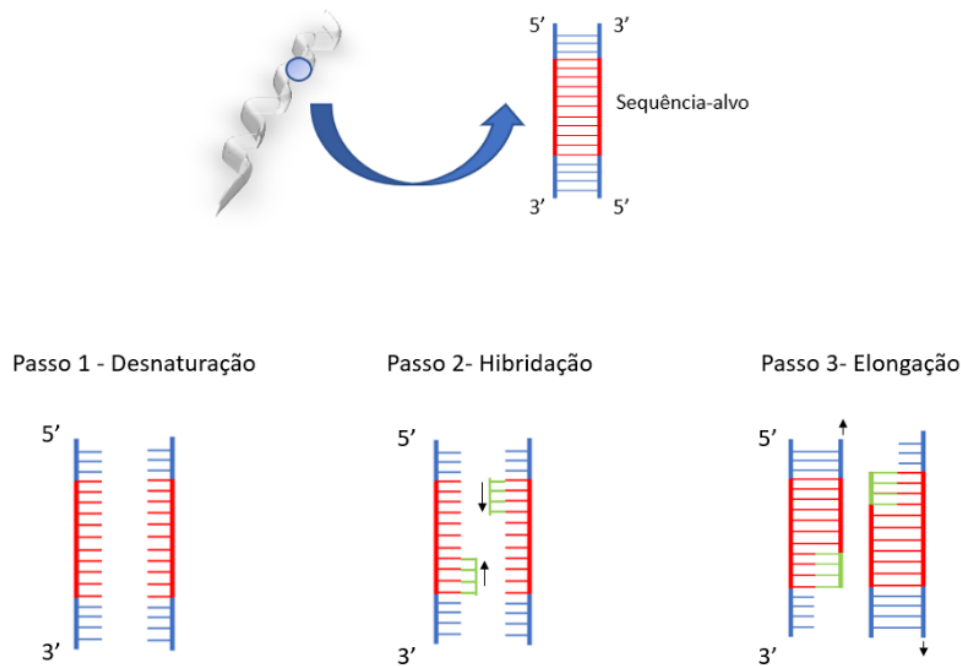


Figura 4 – As 3 etapas da técnica de PCR. Adaptado de (Garibyan & Avashia, 2013)

3.5.2. Técnica *Restriction Fragment Length Polimorfism* (RFLP)

A técnica RFLP é baseada em duas técnicas utilizadas na biologia molecular: a digestão de DNA por ação de endonucleases de restrição e a transferência de fragmentos de DNA para um filtro, de forma a que possam ser posteriormente hibridizados e designados como fragmentos de DNA. São utilizadas endonucleases de restrição bacterianas do tipo II, que geralmente reconhecem sequências de 4-6pbs e são capazes de identificar e cortar zonas específicas numa cadeia de DNA. Desta forma, permitem a redução do tamanho de cadeias complexas de DNA, para um conjunto de fragmentos com tamanhos discretos. Posteriormente, os fragmentos têm que ser separados de acordo com o seu tamanho e os fragmentos de interesse que se pretendem isolar têm que ser distinguidos dos restantes fragmentos de tamanho semelhante.

A separação entre tamanhos é possível de se alcançar ao realizar a sua eletroforese em gel, após a qual são transferidos para uma membrana através da técnica Southern blotting. Os fragmentos de interesse podem ser posteriormente identificados recorrendo a sondas de hibridação, marcadas com um radioisótopo, e capazes de identificar as sequências-alvo de DNA (Brettschneider, 1998).

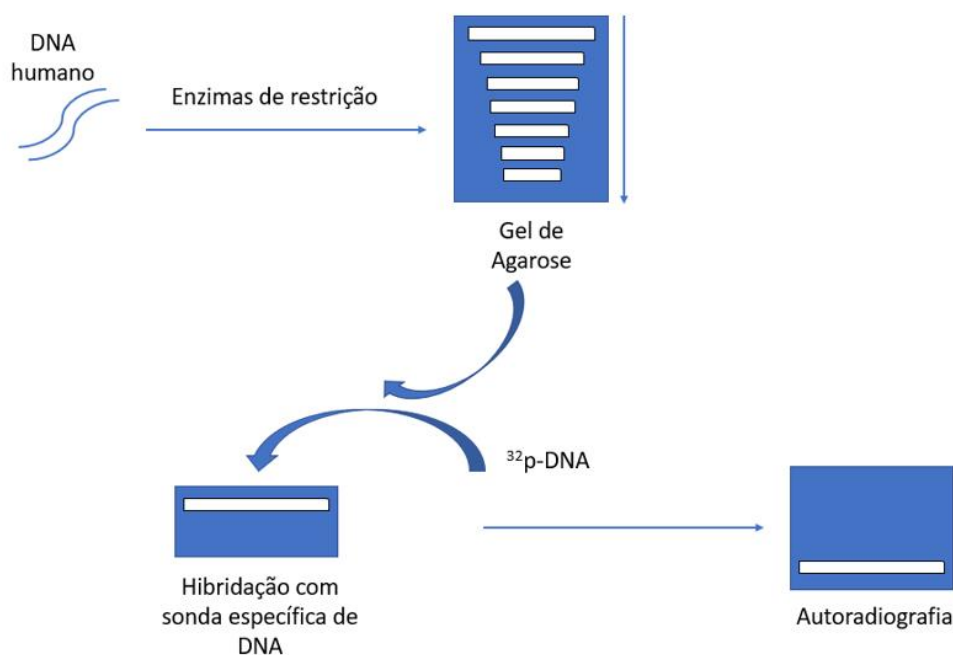


Figura 3 – Técnica laboratorial de *Southern-Blotting*. Adaptado de (Forrester et al. 2016).

3.6. Associação de polimorfismos genéticos com doenças inflamatórias

Tem-se tornado cada vez mais evidente que as variações na resposta do sistema imunitário podem ser explicadas a partir de variação genética (Andreiotelli et al., 2008).

Os polimorfismos genéticos representam um mecanismo através do qual os indivíduos são capazes de apresentar variações dentro daquilo que é considerado normal. Nos *loci* da IL-1 e do TNF, têm sido descobertas algumas variantes alélicas que aparentam estar realçadas em doenças e complicações inflamatórias de doenças infecciosas. O alelo 2 do antagonista do recetor da IL-1, por exemplo, aparenta estar significativamente elevado em casos de colite ulcerosa, lúpus sistémico eritematoso, alopecia areata, e líquen escleroso. Um polimorfismo do gene da IL-1A aparenta estar associado com artrite juvenil, e um polimorfismo na região promotora do TNF- α tem sido associado a malária cerebral (Kornman et al., 1997).

3.6.1. Aglomerado de genes da IL-1

Polimorfismos no aglomerado de genes da IL-1 têm sido descritos na literatura como alelos da IL-1. Mediante a ocorrência de um estímulo de ação bacteriana, estes alelos têm sido associados com diferenças nos níveis de IL-1 entre indivíduos (Pociot, Wogensen, Worsaaet & Nerup, 1992).

Os genes que codificam para as proteínas IL-1 α , IL-1 β e IL-1Ra encontram-se próximos do aglomerado de genes da IL-1 na posição 2q13-21. Os genes IL-1A -889 (em desequilíbrio de ligação com +4845), IL-1B -511 (em desequilíbrio de ligação com -31), IL-1B +3954 (também referido na literatura como +3953) e o IL-1RN VNTR (*variable number of tandem repeats* em desequilíbrio de ligação com +2018) têm sido associados com a periodontite crónica e agressiva (Laine, Crielaard & Loos, 2012).

3.6.1.1.1. Gene IL-1A

Em populações caucasianas, a frequência de portadores do alelo R (ou alelo 2 – alelo com sequência de nucleótidos alterada) do IL-1A -889 (+4845) varia entre 38% a 72% em doentes com periodontite e 35 a 60% nos controlos (Laine et al 2001; Li et al 2004). Já em grupos de etnia asiática, a frequência do alelo R IL-1A -889 aparenta ser mais baixa comparativamente a outras populações, o que sugere que a frequência de portadores de polimorfismos genéticos varia entre diferentes grupos étnicos. Desta forma, a associação entre a existência de polimorfismos e uma dada patologia numa população de determinada etnia pode não ser extrapolável para populações de etnias diferentes (Laine et al., 2012).

3.6.1.1.2. Gene IL-1B

De acordo com uma revisão da literatura elaborada por Laine et al. (2012) relativa aos fatores de suscetibilidade genética para a periodontite crónica e agressiva, a frequência do alelo R no gene IL-1B +3954 em populações de origem caucasiana aparenta ser superior à frequência em populações de raça asiática, à semelhança do que se verifica para o alelo R do gene IL-1A.

3.6.1.1.3. Gene do antagonista recetor IL-1RN

Os polimorfismos do gene do antagonista do recetor IL-1RN VNTR têm sido

investigados em alguns estudos, e segundo Laine et al. (2012) os resultados relativamente à sua frequência em diferentes populações aparentam ser controversos.

A presença do alelo R no gene IL-1RN tem, também, sido associada na literatura a um aumento da suscetibilidade para o desenvolvimento da periodontite em não fumadores quando combinado com o gene IL-1A -889 e IL-1B +3954 (Laine et al., 2012).

3.6.1.1.4. Genótipo composto IL-1A e IL-1B

A presença do alelo 2 nos aglomerados de genes polimórficos IL-1A (-889) e IL-1B (+3954) caracteriza um genótipo específico referido na literatura como genótipo positivo, e foi associado ao desenvolvimento da periodontite crónica severa numa população caucasiana, não fumadora (Kornman et al., 1997).

3.6.2. Associação de polimorfismos genéticos com a periodontite

A existência destes polimorfismos pareceu sugerir uma explicação para o facto de alguns indivíduos desenvolverem respostas mais agressivas às bactérias periodontopatogénicas comparativamente a outros, estando submetidos a estímulos idênticos (Armitage et al., 2000).

Atualmente, existe uma grande variedade de investigação científica realizada com o intuito de esclarecer o papel que os genes e as suas variantes (polimorfismos) desempenham na resposta inflamatória de doentes periodontais, bem como na progressão da periodontite. Os polimorfismos genéticos podem ser responsáveis pelo aparecimento de alterações numa determinada proteína ou na sua expressão, podendo resultar em alterações na resposta imunitária inata e adaptativa, desempenhando um papel determinante no desenvolvimento da doença e no seu prognóstico. Podem, também, ter uma ação protetora contra a doença. Diversos genes e os seus respetivos polimorfismos poderão contribuir de uma forma geral para o risco relativo de suscetibilidade e severidade da doença.

Doenças complexas como a periodontite, são também tipicamente poligénicas, sendo os genes relacionados com o seu desenvolvimento caracterizados como modificadores da doença (Laine, Loos & Crielaard, 2010).

3.6.2.1. Associação dos polimorfismos da IL-1 com a periodontite

Kornman et al. (1997), foram os pioneiros na criação desta relação, ao estabelecerem uma associação entre polimorfismos nos genes IL-1A (-889) e para a IL-1B (+3954) e um aumento na severidade da doença periodontal. Este genótipo específico, foi associado a grupos de não fumadores, e relacionado com a severidade da periodontite, permitindo distinguir indivíduos com periodontite severa de outros com uma forma leve.

Engelbreton et al. (1999), realizaram um estudo, identificando níveis mais elevados de IL-1 em biópsias gengivais e no fluido crevicular gengival de pacientes genótipo-positivo quando comparados com doentes genótipo-negativo, com status periodontal equiparável. Desta forma, foi sugerido que o genótipo específico IL-1 pudesse originar uma resposta local inflamatória mais exagerada.

Lang et al. (2000), desenvolveram uma análise retrospectiva para alterações ocorridas na presença de hemorragia à sondagem durante as consultas de manutenção periodontal, e concluíram que pacientes com o genótipo composto, tinham percentagens de hemorragia à sondagem consideravelmente superiores.

Karimbux et al. (2012), desenvolveram uma revisão sistemática com meta-análise, cujo objetivo foi verificar a associação entre os polimorfismos genéticos da IL-1 e a periodontite crónica. Foram incluídos um total de 27 artigos, tendo os autores concluído que os polimorfismos da IL-1A e IL-1B contribuem significativamente para o desenvolvimento da doença, em indivíduos da raça caucasiana.

3.6.2.2. Testes de suscetibilidade genética para a periodontite

Tendo em conta a investigação científica realizada sobre o tema, foram introduzidos comercialmente nos últimos anos testes de suscetibilidade genética. Kornman et al., (1997), desenvolveram um teste (Teste de Suscetibilidade Genética PST) para a periodontite severa, cujo objetivo foi identificar os pacientes de risco, previamente ao seu tratamento.

O teste começou por detetar a presença de uma forma específica de dois genes –

o alelo do gene da IL-1A (locus +4845) e da IL-1B (locus +3954). Se ambos os alelos estivessem presentes, os pacientes eram referidos como genótipo positivo (Greenstein & Hart, 2002).

Mais recentemente, o teste foi modificado de forma a conseguir identificar a presença de pelo menos uma cópia do alelo 2 no locus IL1-A +4845 e uma cópia do alelo 2 no polimorfismo IL-1B +3954, facilitando, desta forma, a identificação por parte dos testes e a sua utilização (Andreiotelli et al., 2008).

O polimorfismo IL-1B +3953 sofreu uma alteração de nome para IL-1B +3954, à luz da modificação que surgiu na numeração dos nucleótidos no local de transcrição, ao qual foi atribuído o número +1 em vez de 0 (Armitage et al., 2000).

Apesar do desenvolvimento de testes de suscetibilidade genética como o PST para a periodontite, não se encontra descrito na literatura a realização de testes para a peri-implantite. (Andreiotelli et al., 2008).

3.6.3. Associação dos polimorfismos da IL-1 com a peri-implantite

Os critérios de diagnóstico de inflamação microbiológicos, histológicos e clínicos em torno dos implantes e dos dentes apresentam semelhanças entre si. Como tal, a relação entre a presença do genótipo IL-1 e o insucesso dos implantes tem sido alvo de estudo na literatura.

A interpretação dos sinais e sintomas evidenciados clinicamente contém uma componente subjetiva, pelo que a sua utilização de forma a criar um prognóstico fiável é limitada. Desta forma, a identificação de genes que possam modificar ou controlar aspetos relacionados com a resposta do hospedeiro poderão ser úteis na criação de um método que permita identificar indivíduos com predisposição para infeções em torno dos implantes (Andreiotelli et al., 2008).

Atualmente existem vários estudos realizados que sugerem uma associação entre a existência de polimorfismos dos genes da IL-1 e do IL-1ra com a perda de implantes, com a peri-implantite e com a perda de osso peri-implantar (Liao et al., 2014).

O gene do IL-1Ra, com localização cromossômica 2q14.1, apresenta o seu polimorfismo no intrão 2 e contém uma variação no número de repetições tandem de 86 pbs.

Os polimorfismos no locus +3954 têm sido relacionados na literatura com um aumento da produção da citocina IL-1 β (Greenstein & Hart, 2002).

3.6.3.1. Associação da peri-implantite com os polimorfismos dos genes IL-1A, IL-1B e IL-1RN

Existem 3 genes capazes de regular a produção de IL-1: o gene IL-1A, o IL-1B e o IL-1RN. Estes genes localizam-se no braço longo do cromossoma 2, especificamente na posição 2q14.1. Os genes IL-1A e IL-1B controlam a produção das citocinas pro-inflamatórias IL-1 α e IL-1 β , respetivamente. O gene IL-1RN regula a síntese da proteína antagonista, IL-1Ra (Greenstein & Hart, 2002).

Os genes IL1-RN, IL-1A e IL-1B constituem potenciais candidatos para serem usados como marcadores genéticos da peri-implantite, devido aos papéis que as citocinas para as quais codificam, IL-1ra e IL-1, desempenham no desenvolvimento da resposta inflamatória. A IL-1 é responsável pela ativação de células T e B e pelo processo de quimiotaxia dos neutrófilos e macrófagos. Estimula, também, a produção de outras citocinas tais como as metaloproteínases (MMPs), prostaglandina E2 e o fator de necrose tumoral (Dinarello, 1994). Foi também demonstrado que células de indivíduos portadores do alelo 2 do gene IL-1RN são capazes de produzir níveis superiores de IL-1 β in Vitro (Santtila et al., 1998). Desta forma, foi estabelecida a possibilidade do alelo 2 do gene IL-1RN aumentar a produção de IL-1 β e consequentemente interferir com o equilíbrio no rácio IL-1 β /IL-1ra, resultando num aumento da suscetibilidade ou numa exacerbação mais severa do desenvolvimento de doenças inflamatórias (Laine et al., 2006).

3.6.3.2. Evidência científica da associação da peri-implantite com os polimorfismos dos genes IL-1A, IL-1B e IL-1RN

Gruica, Wang, Lang e Buser (2004), elaboraram um estudo que teve como principal objetivo avaliar a relação entre os polimorfismos da IL-1 e complicações

biológicas de implantes osteointegrados. Pretendeu-se, também, averiguar a associação entre as variantes alélicas do complexo genético da IL-1 (genótipo positivo) e complicações peri-implantares, em fumadores e não fumadores.

A população de estudo era constituída por 180 doentes de raça caucasiana, com idades compreendidas entre os 25 e os 90 anos. Foram analisados um total de 292 implantes. Os parâmetros clínicos incluídos na avaliação foram supuração, IP, IG, PS, distância entre o ombro do implante e a margem coronal da mucosa peri implantar (DIM), e o nível de inserção, dado pela soma de PS+DIM. Foram, também, realizadas radiografias intraorais para avaliação da perda óssea passado 1 ano e passado 8 anos.

Dos 180 pacientes, 53 eram fumadores e 127 não fumadores. 36% (64) dos doentes testaram positivo para o genótipo da IL-1. Os autores deste estudo concluíram que não houve uma associação significativa entre o desenvolvimento de complicações biológicas implantares e o genótipo IL-1 por si só. No entanto, os resultados obtidos evidenciaram uma clara relação entre o genótipo da IL-1 e o desenvolvimento de complicações biológicas implantares em pacientes fumadores.

Para fumadores leves (< 20 cigarros/dia), o *odds ratio* (OR) para o desenvolvimento de complicações biológicas em pacientes genótipo positivo foi de 2.35.

Para fumadores pesados (≥ 20 cigarros/dia), o OR para o desenvolvimento de complicações biológicas em pacientes genótipo positivo foi de 4.15.

No que diz respeito ao nível ósseo peri-implantar avaliado, os implantes em pacientes com genótipo IL-1 positivo apresentaram uma perda óssea significativamente maior, quando comparada com os pacientes genótipo negativo ($P=0.0004$).

Os resultados obtidos permitiram aos autores concluir que existia um impacto significativo entre a combinação do genótipo positivo da IL-1 com os hábitos tabágicos e o desenvolvimento de complicações biológicas ao nível de implantes (perda óssea peri-implantar) (tabela 2).

Variáveis	OR	P value
Interação entre tabagismo e o genótipo IL-1	2.32	0.0079
Número de implantes	1.59	0.0158

Tabela 2 – Associação entre complicações implantares e os fatores de risco usando o modelo de regressão logística multivariado. Adaptado de (Gruica et al., 2003)

Feloutzis et al. (2003), realizaram um estudo coorte retrospectivo a fim de se investigar a relação entre os polimorfismos genéticos da IL-1 e a perda óssea peri-

implantar, bem como explorar a associação entre as variantes alélicas da IL-1 e a inflamação da mucosa peri-implantar, em pacientes fumadores e não fumadores.

A população de estudo era constituída por 90 pacientes de idades compreendidas entre os 33 e os 80 anos. Os doentes foram divididos em 4 grupos: não fumadores (pacientes que nunca fumaram), ex-fumadores (doentes que deixaram de fumar há pelo menos 5 anos), fumadores moderados (5-19 cigarros/dia) e fumadores pesados (20 cigarros/dia). Foram tiradas radiografias periapicais após a reabilitação protética e na altura da re-examinação, em média 5,6 anos depois. Para o nível ósseo, foram analisados os parâmetros de perda óssea absoluta (ABL) e de variação anual de perda óssea (Δ BL/ano)

À semelhança de outros estudos, verificou-se que 31,11% (28) dos pacientes eram genótipo positivo (presença de pelo menos uma cópia do alelo 2 em cada um dos 2 polimorfismos específicos no aglomerado de genes da IL-1, encontrados no cromossoma 2). Foram verificadas diferenças significativas entre as variáveis ABL ($p < 0.04$) e Δ BL/ano ($p < 0.04$) entre não fumadores e fumadores pesados para o grupo genótipo positivo, mas não para o grupo genótipo negativo. Também foram identificadas diferenças significativas nos parâmetros ABL ($p < 0.04$) e Δ BL/ano ($p < 0.04$) entre ex fumadores e fumadores pesados no grupo genótipo positivo.

Os autores do estudo concluíram que em fumadores pesados, ser portador do genótipo composto da IL-1 está significativamente associado com um risco aumentado de perda óssea peri implantar, no momento da reabilitação protética, bem como na fase de tratamento periodontal de suporte.

Um estudo desenvolvido por Laine et al. (2006), teve como objetivo averiguar a possível associação entre a existência de polimorfismos no aglomerado de genes da IL-1, em pacientes com peri-implantite. A população alvo era constituída por 120 pacientes não relacionados, saudáveis do ponto de vista sistémico, caucasianos e de idades compreendidas entre os 32 e os 88 anos. No total, 71 pacientes evidenciaram ter peri-implantite, apresentando perda óssea superior a 3 mm e hemorragia e/ou supuração à sondagem em um ou mais implantes. Qualquer doença periodontal que os doentes pudessem ter foi tratada previamente à colocação dos implantes. 49 dos restantes pacientes incluídos no estudo não evidenciavam sinais clínicos nem radiográficos de doença peri-implantar e serviram de grupo controlo.

Após realizada a análise genética, os genótipos que apresentaram as variantes

alélicas IL-1A -889 alelo 2 e IL-1B+3954 alelo 2 ou IL-1A -889 alelo 2 e IL-1B+3954 alelo 2 e IL-1RN VNTR alelo 2, foram detetadas em 47,8% e 26,2% dos pacientes do grupo com peri-implantite e 44,9% e 8,3% dos pacientes que serviram de grupo controle, respetivamente. Não foram encontradas diferenças significativas nos doentes que apresentavam somente as variantes alélicas IL-1A -889 alelo 2 e IL-1B+3954 alelo 2. No entanto, foi verificada uma associação significativa ($p=0,016$) entre o genótipo estendido, correspondendo aos indivíduos que apresentavam simultaneamente as formas IL-1A -889 alelo 2 e IL-1B+3954 alelo 2 e IL-1RN VNTR alelo 2 e a peri-implantite. Os resultados deste estudo sugerem, desta forma, que o polimorfismo do gene IL-1RN está associado com a peri-implantite e pode representar um fator de risco para o desenvolvimento da doença.

Um estudo elaborado por Lachmann et al. (2007), teve como objetivo averiguar a associação entre o volume do fluido crevicular peri-implantar e a presença de marcadores enzimáticos da resposta imune peri-implantar e o genótipo composto associado à periodontite (IL-1A -889 e IL-1B+3954). Participaram no estudo um total de 29 doentes com implantes, 11 dos quais tinham peri-implantite e 18 com implantes saudáveis. Os autores concluíram que o polimorfismo associado à IL-1 teria pouca influência no desenvolvimento da resposta imune peri-implantar crevicular. Não foi verificada uma relação estatisticamente significativa entre os pacientes genótipo positivo e a condição peri-implantar.

Andreiotelli et al., (2008) publicaram uma revisão da literatura, com o principal objetivo de realizar uma avaliação crítica da evidência disponível até à data, relativamente à associação do genótipo IL-1 com a doença peri-implantar, bem como validar o uso dos testes de susceptibilidade genética da IL-1.

Foram analisados, no total, 8 estudos, publicados entre 1990 e 2007, dos quais 4 não avaliaram a relação do genótipo positivo com a peri-implantite, mas sim com a falha ou sobrevivência dos implantes. Os autores concluíram, com base nos artigos revistos, que o valor de diagnóstico da identificação do genótipo da IL-1 e dos testes genéticos para a peri-implantite deverá ser reconsiderado antes de alterar o planeamento do tratamento e regimes de manutenção dos implantes.

Huynh-Ba et al. (2008), publicaram uma revisão sistemática com o objetivo de verificar a possível associação entre o genótipo composto IL-1, evidenciado pela presença do alelo 2 no aglomerado de genes polimórficos IL-1A (-889) e IL-1B (+3954) (genótipo positivo), e o aumento de complicações biológicas relacionadas com implantes em fumadores e não fumadores. Foram incluídos na revisão um total de 2 estudos longitudinais (Feloutzis et al., 2003; Gruica et al., 2004). Foram avaliados os parâmetros de variação no nível de inserção peri-implantar e a variação do nível ósseo peri-implantar radiográfico. Gruica et al. (2004), avaliaram o nível ósseo radiográfico após 1 e 8 anos após os implantes terem sido colocados. Felouzis et al., (2003) avaliaram o nível ósseo no momento da colocação da carga, 6 meses após e 2 e 12 anos após a colocação de carga. Os autores da revisão sistemática concluíram, após análise, que os resultados obtidos não apresentavam diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito às alterações do nível ósseo entre indivíduos genótipo positivo e genótipo negativo, tendo em consideração o status fumador (não fumador, fumador moderado ou fumador pesado). Desta forma, não foi possível aos autores retirarem conclusões definitivas no que diz respeito à extensão e validade da associação entre o genótipo IL-1 e a perda óssea marginal enquanto marcador da peri-implantite.

Mais recentemente, foi desenvolvido um estudo caso controlo por Hamdy & Ebrahem, (2011) com o intuito de verificar a possível associação entre o genótipo da IL-1 alelo 2, IL-1A -889 e IL-1B+3954, com a severidade da progressão da peri-implantite e o efeito que este genótipo teria ao nível dos resultados do tratamento. O estudo foi realizado sobre uma população de 50 pacientes, de idades compreendidas entre os 33 e os 55 anos. Foram divididos em dois grupos: o grupo 1 constituído por 25 pacientes que apresentavam peri-implantite e o grupo 2 constituído por 25 pacientes com tecidos saudáveis em torno dos implantes.

Os pacientes encontravam-se desprovidos de patologias sistémicas, não eram fumadores e não tinham sido submetidos a tratamento antibiótico nem periodontal nos 6 meses prévios à realização do estudo. Para o grupo que apresentava peri-implantite, os critérios de diagnóstico da doença foram PS>4mm, perda óssea em torno do implante visível radiograficamente, um índice gengival modificado >1.5 e um índice de placa modificado >1.5.

Após realizada a análise genética, verificaram que 17 pacientes (68%) do grupo com peri-implantite eram genótipo positivo, comparativamente a apenas 5 (20%) do grupo controle, tendo-se notado uma diferença estatisticamente significativa. ($p < 0.001$).

Os pacientes com genótipo positivo do grupo com peri-implantite apresentaram valores de índice gengival, um índice de placa e profundidades de sondagem superiores, quando comparados com o grupo de controle. Apresentaram, ainda, 80% dos locais analisados com supuração, enquanto que o grupo de controle não apresentou supuração em todos os doentes analisados.

Os autores concluíram que a presença combinada do alelo 2 no IL-1A -889 e no IL-1B+3954, em pacientes com tecidos peri-implantares ou periodontais inflamados poderá constituir um fator de risco que leve a um aumento da degradação tecidular. No que diz respeito à resposta ao tratamento, os pacientes genótipo negativo evidenciaram uma melhor resposta comparativamente aos pacientes genótipo positivo.

Dereka et al., (2012) desenvolveram uma revisão sistemática que teve como principal objetivo avaliação da relação entre polimorfismos e o desenvolvimento de complicações biológicas associadas a implantes, definidas pelos autores como processos biológicos que afetam tanto os tecidos moles como os tecidos duros que circundam os implantes. Um total de 7 estudos foram incluídos na revisão após terem sido aplicados os critérios de exclusão e inclusão. Os tipos de resultados analisados foram a perda de implantes, a peri-implantite e a perda óssea peri-implantar. Para a peri-implantite, foram consideradas todas as diferentes definições da doença referidas nos artigos analisados. Os estudos incluídos na revisão incluíram uma variedade de polimorfismos. Em quatro dos estudos analisados (Campos et al. (2005), Hamdy & Ebrahim, (2011), Lachmann et al. (2007) e Laine et al. (2006)) foram estudados os polimorfismos IL-1A (-889), IL-1A (+3953), IL-1B (-511), IL-1RN (intrão 2). No que diz respeito à incidência da peri-implantite, 2 em 3 estudos analisados concluíram que o genótipo IL-1 poderá estar relacionado com um aumento de infecção e destruição peri-implantar. Desta forma, os autores da revisão concluíram que aparenta haver uma tendência entre a associação do genótipo IL-1 e o desenvolvimento da peri-implantite.

Liao et al., (2014), elaboraram uma meta-análise relativamente à associação entre polimorfismos da IL-1 e a falha de implantes dentários. Foram incluídos um total de 13 estudos, dos quais 4 forneciam dados suficientes para análise de risco relativamente à

associação do genótipo composto IL-1A (-889) e IL-1B (+3954) e a peri-implantite. Os resultados da meta análise revelaram uma associação significativa entre ambos, em descendentes europeus.

Recentemente, He et al. (2019), desenvolveram um estudo cujo objetivo foi analisar a associação entre os polimorfismos do TNF- α , IL-1A e IL-1B com o desenvolvimento da peri-implantite numa população chinesa não fumadora. Foram analisados um total de 144 doentes com peri-implantite (grupo teste) e comparados com um grupo de 174 pacientes clinicamente saudáveis (grupo controlo). No que diz respeito à frequência dos alelos, após ter sido realizada a análise genética, os autores concluíram que a distribuição da frequência de alelos não diferia para o TNF- α -308G/A entre o grupo de teste e o grupo de controlo ($p=0,074745$). No entanto, para a distribuição do alelo alterado para o IL-1A -889C/T e IL-1B +3954C/T, foram observadas diferenças estatisticamente significativas. Para o IL-1A -889C/T, as frequências do alelo T observadas foram de 29,9% para o grupo teste comparado com 15,8% para o grupo controlo ($p < 0.0001$). Para o IL-1B +3954C/T, obteve-se 31,2% para o grupo teste e 20,1% para o controlo ($p=0.0013$).

Relativamente à associação dos polimorfismos do TNF- α e da IL-1 com o risco da peri-implantite, os autores concluíram que os doentes portadores do alelo T do gene IL-1A-889C/T ou IL-1B+39534C/T teriam um risco significativamente maior de peri-implantite e parâmetros clínicos peri-implantares mais elevados como o IP, IG, PS e NIP.

Autor	Polimorfismos genéticos estudados	Complicação biológica estudada	Conclusão
Feloutzis et al. 2003	IL-1A (-889) IL-1B (+3954)	Peri-implantite - Perda óssea	Associação entre o complexo de genes polimórficos IL-1 com um risco aumentado de perda óssea peri-implantar em pacientes fumadores
Gruica et al. 2004	IL-1A (+4845) IL-1B (+3954)	Peri-implantite - Perda óssea	Existe um efeito sinérgico entre o genótipo IL-1 positivo e o tabagismo e o risco de desenvolver complicações biológicas associadas a implantes
Laine et al. 2006	IL-1A (-889) IL-1B (+3954)	Peri-implantite	Associação entre polimorfismo genético da IL-1RN/peri-implantite
Lachman et al. 2007	IL-1A (-889) IL-1B (+3954)	Peri-implantite	Não foi possível estabelecer associação ou não associação entre os polimorfismos e a peri-implantite
Hamdy & Ebrahim 2011	IL-1A (-889) IL-1B (+3954)	Peri-implantite	A combinação IL-1A e IL-1B leva a destruição tecidual peri-implantar
He et al. 2019	(TNF- α) -308G/A (IL-1A) -889C/T (IL-1B) +3954C/T	Peri-implantite	Polimorfismos genéticos IL-1A -889C/T ou IL-1B+3954 c/T associados com o risco de peri-implantite

Tabela 3 – Resumo dos principais estudos clínicos que relacionam os polimorfismos genéticos da IL-1A, IL-1B e IL-1RN com a perda óssea ou com a peri-implantite. Adaptado de (Dereka et al., 2011)

3.6.3.3. Relação entre a frequência dos genótipos e os casos com peri-implantite

Genótipo	Casos peri-implantite (%)	Controlos (%)
IL-1A -889 alelo 2 + IL-1B+3954 alelo 2 + IL-1RN VNTR alelo 2	26.2	8.3
IL-1A -889 alelo 2 + IL-1B+3954 alelo 2	47.8	44.9

Tabela 4 – Frequência dos genótipos IL-1A -889 alelo2 + IL-1B+3954 alelo 2 + IL-1RN VNTR alelo 2 e IL-1A -889 alelo 2 + IL-1B+3954 alelo 2 obtidos para os casos de estudo e respectivos controlos. Adaptado de (Laine et al., 2006)

Genótipo (IL-1A -889 e IL-1B +3954)	Casos peri-implantite (%) (N=25)	Controlos (%) (N=25)	P value
Positivo (+)	17 (68%)	5 (20%)	<.001
Negativo(-)	8 (32%)	20 (80%)	

Tabela 5 – Frequência dos genótipos positivo (+) e negativo (-) obtidos para os casos de estudo e respectivos controlos. Adaptado de (Hamdy & Ebrahim 2011)

Genótipo	Casos peri-implantite (%) (n=144)	Controlos (%) (n =174)	OR (95% CI)	P value
TNF- α -308G/A				
GG	113 (78,5%)	146 (83,9%)	Referência	
AG	11 (7,6%)	12 (6,9%)	1.18 (0.53-2.9)	0.698
AA	20 (13,9%)	16 (9,2%)	1.62 (0.8-3.18)	0.178
IL-1A -889C/T				
CC	90 (62,5%)	139 (79,9%)	Referência	
CT	22 (15,3%)	15 (8,6%)	2.27 (1.12-4.58)	0.021
TT	32 (22,2%)	20 (11,5%)	2.47 (1.32-4.69)	0.004
IL-1B+3954 C/T				
CC	87 (60,4%)	130 (74,7%)	Referência	
CT	24 (16,7%)	18 (10,3%)	1.99 (1-3.93)	0.041
TT	33 (22,9%)	26 (15%)	1.9 (1.08-3.43)	0.03

Tabela 6 – Frequência dos genótipos TNF- α -308G/A, IL-1A -889 C/T e IL-1B+3954 C/T obtida para os grupos de estudo e os seus respetivos controlos. Adaptado de (He et al., 2019)

3.6.4. Associação da peri-implantite com outros polimorfismos

Para além dos polimorfismos da IL-1, e, especificamente, da IL-1A, IL-1B e do IL-1RN, outros polimorfismos têm sido alvo de estudo na literatura, no sentido de verificar a sua possível associação com a peri-implantite.

Em 2017, Petkovic-Curcin et al. (2017), realizaram um estudo no qual foi investigada a eventual associação entre polimorfismos nos genes que codificam para o *cluster of differentiation 14* (CD14), o TNF- α , a IL-6, IL-10 e IL-1Ra e o risco de suscetibilidade de desenvolvimento da peri-implantite num grupo da população sérvia. O estudo incluiu uma população total de 98 pacientes com implantes colocados em função pelo menos durante um ano. Foram divididos num grupo com peri-implantite e num grupo com saúde peri-implantar. O grupo com peri-implantite incluiu doentes com história prévia de periodontite e fumadores. Os autores do estudo verificaram que as frequências dos genótipos CD14-159, TNF α -308, IL10-1082 e IL6-174 eram significativamente diferentes entre pacientes com e sem peri-implantite. Concluiu-se que somente as presenças dos genótipos TNF α -308 GA/AA poderão estar relacionadas com um aumento do risco da peri-implantite. Os genótipos CD14-159 CT/TT poderão estar relacionados com uma diminuição do risco.

Fourmouis e Vlachos (2019), publicaram uma revisão da literatura, com o intuito de identificar a principal evidência disponível até à data, sobre a associação entre os

polimorfismos genéticos e o risco de desenvolvimento da peri-implantite. Foram incluídos na revisão um total de 23 estudos. Os polimorfismos genéticos incluídos nos estudos englobavam não só os polimorfismos da IL-1, como também da IL-6, IL-10, da IL-17, do TNF α , do membro da família de fatores associados a recetores TNF (TRAF) associado com o ativador NF-KB (TANK), do ativador de recetores do fator nuclear kappa-B ligante (RANKL) e da osteoprotegerina (OPG), entre outros. Os autores do estudo concluíram que a identificação de fatores de risco genéticos associados com a peri-implantite pode constituir uma ferramenta de grande utilidade na prática clínica diária, permitindo identificar indivíduos predispostos para um risco aumentado de desenvolvimento da doença, e individualizar, desta forma, o seu plano de tratamento. No entanto, concluíram que à luz da literatura atual, não é ainda possível retirar conclusões robustas relativamente à associação de polimorfismos genéticos com a peri-implantite.

III. CONCLUSÃO

A peri-implantite é uma doença complexa, de etiologia multifatorial e cada vez mais prevalente nos dias de hoje, como consequência de um número cada vez maior de implantes que têm sido colocados por todo o mundo, nas últimas décadas.

O seu tratamento permanece ainda, um desafio para os clínicos, pelo que tem sido feita muita investigação nos últimos anos, com o objetivo da obtenção de resultados clínicos mais previsíveis.

A compreensão, por parte da comunidade científica, da sua etiologia e da identificação dos fatores ou indicadores de risco associados ao seu desenvolvimento, torna-se crucial não só para a informação e aconselhamento do doente relativamente à sua patologia como para a elaboração de estratégias de prevenção, controlo e tratamento da doença cada vez mais precoces e eficazes.

No que diz respeito aos fatores e indicadores de risco associados à patologia, a possibilidade de envolvimento de uma componente genética associada com o desenvolvimento da doença tem vindo a ganhar um peso cada vez maior nos últimos anos, podendo explicar a razão de doentes submetidos a estímulos e ambientes semelhantes, apresentarem diferentes formas e graus de severidade da doença.

O envolvimento da componente genética é expresso através da existência de polimorfismos nas populações de indivíduos, que consistem em variações que ocorrem em sequências do DNA, alterando a expressividade de um determinado gene.

A componente inflamatória bioquímica e os polimorfismos apresentam uma íntima relação, no sentido em que estes são capazes de modificar a expressividade de genes e, conseqüentemente, aumentar ou diminuir a produção de determinados

componentes imuno-inflamatórios, apresentando um papel na patogênese da peri-implantite e exacerbando ou diminuindo a severidade da doença.

Dos diversos componentes presentes na resposta inflamatória, a IL-1 e o IL-1Ra têm sido os mais frequentemente associados ao desenvolvimento da peri-implantite, devido a um aumento da produção destes mediadores, induzido pela presença de polimorfismos nos genes IL-1A, IL-1B e IL-1RN.

Relativamente à evidência científica disponível até à data sobre a associação dos polimorfismos dos genes da IL-1 e do IL-1Ra com a peri-implantite, a maioria dos estudos realizados sobre o tema parece sugerir uma influência destes polimorfismos no desenvolvimento da doença. No entanto, apresentam diversas limitações que não permitem ainda retirar conclusões robustas no que diz respeito à influência da genética no desenvolvimento da doença.

Os estudos de Feloutzis et al. (2003) e Gruica et al. (2004), são os únicos estudos longitudinais até à data, tendo um acompanhamento dos doentes de até 8 anos após a colocação de implantes. No entanto, nenhum dos estudos apresentava grupo de controlo para comparação.

No estudo de Lachman et al. (2006), não é relatada nenhuma informação relativamente aos hábitos tabágicos da população de estudo, o que pode atuar como fator de confusão visto que o tabagismo é um dos principais fatores/indicadores de risco que poderá estar relacionado com o desenvolvimento da doença.

Foram utilizados diferentes critérios de diagnóstico da peri-implantite, nos diferentes estudos realizados. Nos estudos de Lachman et al. (2007) e de Hamdy e Ebrahim (2011), a peri-implantite foi definida com PS > 4mm acompanhada por sinais clínicos de inflamação peri-implantar e evidência de perda óssea radiográfica em torno do implante, enquanto que no estudo de Laine et al. (2006), foi definido como perda óssea superior a 3 espiras e evidência de hemorragia e/ou supuração à sondagem. A existência de diferentes critérios de diagnóstico e outros fatores relacionados com a qualidade da evidência científica nos estudos incluídos poderão, desta forma, estar a mascarar o efeito potencial da resposta do hospedeiro nas complicações biológicas associadas a implantes.

Deverá, também, ser tida em conta a possibilidade de influência da etnia na prevalência dos genótipos e resultados obtidos, não podendo ser extrapolada a informação obtida entre grupos de diferentes etnias. Nos estudos de Lachman et al. (2007) e Hamdy e Ebrahim (2011), não foram relatadas as características étnicas das populações de estudo.

No que diz respeito ao tamanho das populações alvo envolvidas, não foi calculado o tamanho amostral ótimo necessário de forma a garantir a relevância estatística necessária e evitar possíveis fatores de erro. Os estudos realizados dificilmente terão tido dimensões de amostra suficientes para a obtenção de dados fidedignos.

Uma vez que um dos principais fatores/indicadores de risco associados à peri-implantite é a existência de uma história prévia de periodontite, torna-se crucial a sua identificação para caracterização das populações de estudo. No entanto, na maioria dos estudos envolvidos, este aspeto não é clarificado.

A possibilidade de influência de fatores locais como o desenho dos implantes colocados, a qualidade de osso envolvido, bem como o local em que o implante é colocado deverá ser excluída. Desta forma, também esta questão deveria ser clarificada nos estudos realizados.

Em suma, à luz da evidência científica atual, os dados obtidos relativos à influência dos fatores genéticos e dos polimorfismos dos genes da IL-1 e do IL-1Ra no desenvolvimento da peri-implantite demonstram resultados promissores. No entanto, torna-se imprescindível para uma melhor compreensão desta relação, que sejam criados estudos bem desenhados, de forma a reduzir o impacto dos fatores de erro na interpretação dos dados. Idealmente, deverão incluir um acompanhamento dos doentes a longo prazo, nos quais o diagnóstico de peri-implantite seja baseado nos mesmos critérios, a situação periodontal inicial seja claramente definida, os hábitos tabágicos corretamente identificados e a etnia dos grupos envolvidos esclarecida, de forma a que possam ser retiradas conclusões mais robustas.

IV. BIBLIOGRAFIA

- AKAGAWA, Y., TAKATA, T., MATSUMOTO, T., NIKAI, H., & TSURU, H. (1989). Correlation between clinical and histological evaluations of the peri-implant gingiva around the single-crystal sapphire endosseous implant. *Journal of Oral Rehabilitation*, 16(6), 581–587. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.1989.tb01381.x>
- Al-Koofee, D. A. F., & Mubarak, S. M. H. (2020). Genetic Polymorphisms. In M. Çalışkan, O. Erol, & G. C. Öz (Eds.), *The Recent Topics in Genetic Polymorphisms*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.88063>
- Alassy, H., Parachuru, P., & Wolff, L. (2019). Peri-implantitis diagnosis and prognosis using biomarkers in peri-implant crevicular fluid: A narrative review. *Diagnostics*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/diagnostics9040214>
- Andreiotelli, M., Dent, M., Koutayas, S., Dent, M., & Strub, J. (2008). *Relationship between interleukin-1 genotype and peri-implantitis : A literature review*. 39(4), 289–298.
- Aoki, A., Mizutani, K., Schwarz, F., Sculean, A., Yukna, R. A., Takasaki, A. A., Romanos, G. E., Taniguchi, Y., Sasaki, K. M., Zeredo, J. L., Koshy, G., Coluzzi, D. J., White, J. M., Abiko, Y., Ishikawa, I., & Izumi, Y. (2015). Periodontal and peri-implant wound healing following laser therapy. *Periodontology 2000*, 68(1), 217–269. <https://doi.org/10.1111/prd.12080>
- Armitage, G. C., Wu, Y., Wang, H.-Y., Sorrell, J., di Giovine, F. S., & Duff, G. W. (2000). Low Prevalence of a Periodontitis-Associated Interleukin-1 Composite Genotype in Individuals of Chinese Heritage. *Journal of Periodontology*, 71(2), 164–171. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.2.164>
- Arnold, F., & West, D. C. (1991). Angiogenesis in wound healing. *Pharmacology & Therapeutics*, 52(3), 407–422. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(91\)90034-j](https://doi.org/10.1016/0163-7258(91)90034-j)
- Atieh, M. A., Alsabeeha, N. H. M., Faggion, C. M., & Duncan, W. J. (2012). The Frequency of Peri-Implant Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Periodontology*, 1–15. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120592>
- Axelsson, P., Nyström, B., & Lindhe, J. (2004). The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults: Results after 30 years of maintenance. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(9), 749–757. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00563.x>
- Berglundh, T., & Lindhe, J. (1996). Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(10), 971–973. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1996.tb00520.x>
- Berglundh, Tord, Armitage, G., Araujo, M. G., Avila, G., Blanco, J., Camargo, P. M., Chen, S., Cochran, D., Derks, J., Figuero, E., Hämmerle, C. H. F., Heitz, L. J. A., Guy, M., Vincent, B., Ki, I., Koo, T., Lambert, F., Mccauley, L., Quirynen, M., ... Schwarz, F. (2018). *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*. 45(December 2017), 286–291. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12957>
- Bombeccari, G. P., Guzzi, G., Gualini, F., Gualini, S., Santoro, F., & Spadari, F. (2013). Photodynamic therapy to treat periimplantitis. *Implant Dentistry*, 22(6), 631–638. <https://doi.org/10.1097/01.id.0000433592.18679.91>
- Brettschneider, R. (1998). RFLP Analysis. In A. Karp, P. G. Isaac, & D. S. Ingram (Eds.), *Molecular Tools for Screening Biodiversity: Plants and Animals* (pp. 85–95). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-009-0019-6_18
- Brookes, A. J. (1999). The essence of SNPs. *Gene*, 234(2), 177–186. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(99\)00219-x](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(99)00219-x)
- Campos, M., Santos, M., Trevilatto, P., Scarel-Caminaga, R., Bezerra, F., & Line, S. (2005). Evaluation of the relationship between Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and early implant failure in non-smoking patients. *Clinical Oral Implants Research*, 16, 194–201. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2004.01091.x>
- Casado, P. L., Villas-Boas, R., de Mello, W., Duarte, M. E. L., & Granjeiro, J. M. (2013). Peri-implant Disease and Chronic Periodontitis: Is Interleukin-6 Gene Promoter Polymorphism the Common Risk Factor in a Brazilian Population? *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 28(1), 35–43. <https://doi.org/10.11607/jomi.2867>
- de Waal, Y. C. M., Raghoobar, G. M., Meijer, H. J. A., Winkel, E. G., & van Winkelhoff, A. J. (2016). Prognostic indicators for surgical peri-implantitis treatment. *Clinical Oral Implants Research*, 27(12), 1485–1491. <https://doi.org/10.1111/clr.12584>
- Dereka, X., Mardas, N., Chin, S., Petrie, A., & Donos, N. (2012). A systematic review on the association between genetic predisposition and dental implant biological complications. *Clinical Oral Implants Research*, 23(7), 775–788. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02329.x>
- Dhir, S., Mahesh, L., Kurtzman, G., & Laxman, V. (2013). Peri-implant and periodontal tissues: a review of differences and similarities. *The Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 34, e69-75.
- Dhir, S., Mahesh, L., Kurtzman, G. M., & Vandana, K. L. (2013). Peri-implant and periodontal tissues: a review of differences and similarities. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)*, 34(7).
- Dinarello, B. Y. C. A., Goldin, N. P., & Wolff, S. M. (1974). *DEMONSTRATION AND CHARACTERIZATION OF TWO (From the Laboratory of Clinical Investigation , the Department of Health , Education and Welfare , National Institutes of Health , National Institute of Allergy and Infectious Diseases , Bethesda , Maryland 2001. 139.*
- Dinarello, C. A. (1994). The biological properties of interleukin-1. *European Cytokine Network*, 5(6), 517–531.
- Dinarello, Charles A, Dc, W., & Dinarello, C. A. (2013). *Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases*. 3720–3732. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-273417>

- Dreyer, H., Grischke, J., Tiede, C., Eberhard, J., Schweitzer, A., Toikkanen, S. E., Glöckner, S., Krause, G., & Stiesch, M. (2018). Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. *Journal of Periodontal Research*, 53(5), 657–681. <https://doi.org/10.1111/jre.12562>
- Dursun, E., & Tözüm, T. F. (2016). Peri-Implant Crevicular Fluid Analysis, Enzymes and Biomarkers: a Systemetic Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 7(3), 1–12. <https://doi.org/10.5037/jomr.2016.7309>
- Elston, R. C., Satagopan, J. M., & Sun, S. (2012). Genetic Terminology. In R. C. Elston, J. M. Satagopan, & S. Sun (Eds.), *Statistical Human Genetics: Methods and Protocols* (pp. 1–9). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-555-8_1
- Engelbreton, S. P., Lamster, I. B., Herrera-abreu, M., Celenti, R. S., Timms, J. M., Chaudhary, A. G. A., Giovine, F. S., & Kornman, K. S. (1999). *The Influence of Interleukin Gene Polymorphism on Expression of Interleukin-1 β and Tumor Necrosis and Gingival Crevicular Fluid*. June, 567–573.
- Feloutzis, A., Tonetti, M. S., Duff, G. W., Kornman, K. S., & Kornman, K. S. (2003). *IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population*. 10–17.
- Forrester, J. V, Dick, A. D., McMenamin, P. G., Roberts, F., & Pearlman, E. (2016). Chapter 3 - Genetics. In J. V Forrester, A. D. Dick, P. G. McMenamin, F. Roberts, & E. Pearlman (Eds.), *The Eye (Fourth Edition)* (Fourth Edi, pp. 130-156.e1). W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5554-6.00003-4>
- Fourmoussis, I., & Vlachos, M. (2019). *Genetic Risk Factors for the Development of Periimplantitis*. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000874>
- Frost, H. M. (2004). A 2003 update of bone physiology and Wolff's Law for clinicians. *The Angle Orthodontist*, 74(1), 3–15. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2004\)074<0003:AUOBPA>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2004)074<0003:AUOBPA>2.0.CO;2)
- Froum, S., & Rosen, P. S. (2012). *A proposed classification for peri-implantitis*. *Int J Periodontics Restorative*. October.
- Garibyan, L., & Avashia, N. (2013). Research Techniques Made Simple: Polymerase Chain Reaction(PCR). *J Invest Dermatol.*, 133(3), 20382. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.1.Research>
- Graves, D. T., & Cochran, D. (2003). *State of the Art Review The Contribution of Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor to Periodontal Tissue Destruction State of the Art Review*. March, 391–401.
- Greenstein, G., & Hart, T. C. (2002). *Review A Critical Assessment of Interleukin-1 (IL-1) Genotyping When Used in a Genetic Susceptibility Test for Severe*. 1(February), 231–247.
- Gruica, B., Wang, H.-Y., Lang, N. P., & Buser, D. (2004). Impact of IL-1 genotype and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants. *Clinical Oral Implants Research*, 15(4), 393–400. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2004.01026.x>
- Hamdy, A. A. E.-M. M., & Ebrahim, M. A. E.-M. (2011). The effect of interleukin-1 allele 2 genotype (IL-1a(-889) and IL-1b(+3954)) on the individual's susceptibility to peri-implantitis: case-control study. *The Journal of Oral Implantology*, 37(3),

- 325–334. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-09-00117.1>
- He, K., Jian, F., He, T., Tang, H., Huang, B., & Wei, N. (2019). *Analysis of the association of TNF- α , IL-1A , and IL-1B polymorphisms with peri-implantitis in a Chinese non-smoking population. 1.*
- Hefti, A. F. (1997). Periodontal probing. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine : An Official Publication of the American Association of Oral Biologists*, 8(3), 336–356. <https://doi.org/10.1177/10454411970080030601>
- Heitz-Mayfield, L. J. A., Salvi, G. E., Mombelli, A., Faddy, M., & Lang, N. P. (2012). Anti-infective surgical therapy of peri-implantitis. A 12-month prospective clinical study. *Clinical Oral Implants Research*, 23(2), 205–210. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02276.x>
- Hershberg, R. (2015). Mutation--The Engine of Evolution: Studying Mutation and Its Role in the Evolution of Bacteria. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(9), a018077. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018077>
- Huynh-Ba, G., Lang, N. P., Tonetti, M. S., Zwahlen, M., & Salvi, G. E. (2008). Association of the composite IL-1 genotype with peri-implantitis: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 19(11), 1154–1162. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2008.01596.x>
- Javed, F., & Almas, K. (2010). Osseointegration of Dental Implants in Patients Undergoing Bisphosphonate Treatment: A Literature Review. *Journal of Periodontology*, 81(4), 479–484. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090587>
- Karimbux, N. Y., Saraiya, V. M., Elangovan, S., Allareddy, V., Kinnunen, T., Kornman, K. S., & Duff, G. W. (2012). Interleukin-1 Gene Polymorphisms and Chronic Periodontitis in Adult Whites: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Periodontology*, 83(11), 1407–1419. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110655>
- Karring, E. S., Stavropoulos, A., Ellegaard, B., & Karring, T. (2005). Treatment of peri-implantitis by the Vector® system: A pilot study. *Clinical Oral Implants Research*, 16(3), 288–293. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01141.x>
- Kinane, D F. (2003). *G ENES AND G ENE P OLYMORPHISMS A SSOCIATED WITH P ERIODONTAL D ISEASE*. 14(6), 430–449.
- Kinane, Denis F, Shiba, H., & Hart, T. C. (2005). The genetic basis of periodontitis. *Periodontology* 2000, 39, 91–117. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00118.x>
- Klinge, B., Meyle, J., Claffey, N., Flemmig, T., Flemmig, I., Mombelli, A., Naert, I., Renvert, S., Rocchietta, I., Schou, S., Schwarz, F., Teughels, W., Valentini, P., & Wennerberg, A. (2012). Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clinical Oral Implants Research*, 23(SUPPL.6), 108–110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02555.x>
- Koldslund, O. C., Scheie, A. A., & Aass, A. M. (2010). Prevalence of Peri-Implantitis Related to Severity of the Disease With Different Degrees of Bone Loss. *Journal of Periodontology*, 81(2), 231–238. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090269>
- Kornman, K. S. (2006). *Interleukin 1 genetics , inflammatory mechanisms , and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging 1 – 3*. 83.

- KORNMAN, K. S., PAGE, R. O. Y. C., & TONETTI, M. S. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology* 2000, 14(1), 33–53. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00191.x>
- Kotsakis, G. A., Konstantinidis, I., Karoussis, I. K., Ma, X., & Chu, H. (2014). Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Various Laser Wavelengths in the Treatment of Peri-Implantitis. *Journal of Periodontology*, 85(9), 1203–1213. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.130610>
- Lachmann, S., Kimmerle-Müller, E., Axmann, D., Scheideler, L., Weber, H., & Haas, R. (2007). Associations between peri-implant crevicular fluid volume, concentrations of crevicular inflammatory mediators, and composite IL-1A -889 and IL-1B +3954 genotype. A cross-sectional study on implant recall patients with and without clinical signs of peri-. *Clinical Oral Implants Research*, 18(2), 212–223. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2006.01322.x>
- Laine, M. L., Crielaard, W., & Loos, B. G. (2012). Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontology* 2000, 58(1), 37–68. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00415.x>
- Laine, M. L., Leonhardt, Å., Roos-Jansåker, A.-M., Peña, A. S., Van Winkelhoff, A. J., Winkel, E. G., & Renvert, S. (2006). IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 17(4), 380–385. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2006.01249.x>
- Laine, M. L., Loos, B. G., & Crielaard, W. (2010). *Gene Polymorphisms in Chronic Periodontitis*. 2010. <https://doi.org/10.1155/2010/324719>
- Lang, N P, Tonetti, M. S., Suter, J., Sorrell, J., Duff, G. W., & Kornman, K. S. (2000). Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *Journal of Periodontal Research*, 35(2), 102–107. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2000.035002102.x>
- Lang, Niklaus P., & Berglundh, T. (2011). Periimplant diseases: Where are we now? - Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(SUPPL. 11), 178–181. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01674.x>
- Lareu, M., Compostela, S. De, & Compostela, S. De. (2013). Short Tandem Repeats. In *Encyclopedia of Forensic Sciences* (2nd ed.). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382165-2.00040-4>
- Lee, C. T., Huang, Y. W., Zhu, L., & Weltman, R. (2017). Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 62, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.04.011>
- Liao, J., Li, C., Wang, Y., Ten, M. H., Sun, X., Tian, A., Zhang, Q., & Liang, X. (2014). Meta-analysis of the association between common interleukin-1 polymorphisms and dental implant failure. *Molecular Biology Reports*, 41(5), 2789–2798. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3133-6>
- Lindhe, J., & Berglundh, T. (1998). The interface between the mucosa and the implant. *Periodontology* 2000, 17(1), 47–54. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1998.tb00122.x>

- Lindquist, L. W. (1997). Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: A 10-year follow-up study. *Journal of Dental Research*, 76(10), 1667–1674. <https://doi.org/10.1177/00220345970760100801>
- Mahato, N., Wu, X., & Wang, L. (2016). Management of peri-implantitis: a systematic review, 2010–2015. *SpringerPlus*, 5(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1735-2>
- Mishler, O. P., & Shiau, H. J. (2014). Management of peri-implant disease: A current appraisal. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 14(SUPPL.), 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2014.04.010>
- Mombelli, A., Müller, N., & Cionca, N. (2012). The epidemiology of peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 23(SUPPL.6), 67–76. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02541.x>
- Naert, I., Duyck, J., & Vandamme, K. (2012). Occlusal overload and bone/implant loss. *Clinical Oral Implants Research*, 23(s6), 95–107. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02550.x>
- Nares, S. (2003). The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontology* 2000, 32(1), 36–49. <https://doi.org/10.1046/j.0906-6713.2002.03204.x>
- Nazir, M., Al-Ansari, A., Al-Khalifa, K., Alhareky, M., Gaffar, B., & Almas, K. (2020). Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Scientific World Journal*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/2146160>
- Nu, Z., Berglundh, T., Ericsson, I., & Spontaneous, L. J. (2004). *Spontaneous progression of experimentally induced periimplantitis*. 1992, 845–849. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00567.x>
- Paolo, N. C. Di, & Shayakhmetov, D. M. (2016). review *Interleukin 1 α and the inflammatory process*. 17(8). <https://doi.org/10.1038/ni.3503>
- Persson, G. R., & Renvert, S. (2014). Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 783–793. <https://doi.org/10.1111/cid.12052>
- Petkovic-Curcin, A., Zeljic, K., Cikota-Aleksic, B., Dakovic, D., Tatic, Z., & Magic, Z. (2017). Association of Cytokine Gene Polymorphism with Peri-implantitis Risk. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 32(5), e241–e248. <https://doi.org/10.11607/jomi.5814>
- Pociot, F., Wogensen, L., Worsaaet, H., & Nerup, J. (1992). A *TaqI* polymorphism in the human interleukin-1 β (IL-1B) gene correlates with IL-1B secretion in vitro. 396–402.
- Rakic, M., Grusovin, M., & Canullo, L. (2016). The Microbiologic Profile Associated with Peri-Implantitis in Humans: A Systematic Review. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 359–368. <https://doi.org/10.11607/jomi.4150>
- Rakic, M., Petkovic-Curcin, A., Struillou, X., Matic, S., Stamatovic, N., & Vojvodic, D. (2015). CD14 and TNF α single nucleotide polymorphisms are candidates for genetic biomarkers of peri-implantitis. *Clinical Oral Investigations*, 19(4), 791–801. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1313-3>

- Ramanauskaite, A., Daugela, P., & Juodzbaly, G. (2016). Treatment of peri-implantitis: Meta-analysis of findings in a systematic literature review and novel protocol proposal. *Quintessence International*, 47(5), 379–393. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a35131>
- Renvert, S., & Quirynen, M. (2015). Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review. *Clinical Oral Implants Research*, 26, 15–44. <https://doi.org/10.1111/clr.12636>
- Santtila, S., Savinainen, K., & Hurme, M. (1998). *Presence of the IL-1RA Allele 2 (IL1RN * 2) is Associated with Enhanced IL-1 β Production In Vitro*. 2, 195–198.
- Sanz, M., Alandez, J., Lazaro, P., Calvo, J. L., Quirynen, M., & van Steenberghe, D. (1991). Histo-pathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Brånemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. *Clinical Oral Implants Research*, 2(3), 128–134. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.1991.020305.x>
- Schär, D., Ramseier, C. A., Eick, S., Arweiler, N. B., Sculean, A., & Salvi, G. E. (2013). Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: Six-month outcomes of a prospective randomized clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 24(1), 104–110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02494.x>
- Schwarz, F., Derks, J., Monje, A., & Wang, H. L. (2018). Peri-implantitis. *Journal of Periodontology*, 89(September 2017), S267–S290. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0350>
- Schwarz, F., Schmucker, A., & Becker, J. (2015). Efficacy of alternative or adjunctive measures to conventional treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Implant Dentistry*, 1(1). <https://doi.org/10.1186/s40729-015-0023-1>
- Shibli, J. A., Ferrari, D. S., Siroma, R. S., De Figueiredo, L. C., De Faveri, M., & Feres, M. (2019). Microbiological and clinical effects of adjunctive systemic metronidazole and amoxicillin in the non-surgical treatment of peri-implantitis: 1 year follow-up. *Brazilian Oral Research*, 33, 1–5. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2019.VOL33.0080>
- Singh, R. S. (2001). Polymorphism. In *Encyclopedia of Genetics* (pp. 1507–1509). <https://doi.org/10.1006/rwgn.2001.1012>
- Sivaramakrishnan, G., & Sridharan, K. (2018). Photodynamic therapy for the treatment of peri-implant diseases: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 21, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.10.013>
- Slatkin, M. (2008). Linkage disequilibrium--understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nature Reviews. Genetics*, 9(6), 477–485. <https://doi.org/10.1038/nrg2361>
- Smeets, R., Henningsen, A., Jung, O., Heiland, M., Hammächer, C., & Stein, J. M. (2014). Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis - a review. *Head and Face Medicine*, 10(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/1746-160X-10-34>
- Stacchi, C., Berton, F., Perinetti, G., Frassetto, A., Lombardi, T., Khoury, A., Andolsek,

- F., & Di Lenarda, R. (2016). Risk Factors for Peri-Implantitis: Effect of History of Periodontal Disease and Smoking Habits. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, 7(3), e3. <https://doi.org/10.5037/jomr.2016.7303>
- Takashiba, S., Naruishi, K., & Murayama, Y. (2003). *Perspective of Cytokine Regulation for Periodontal Treatment : Fibroblast*. January, 103–110.
- Taylor, G. W., & Borgnakke, W. S. (2008). Periodontal disease: Associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Diseases*, 14(3), 191–203. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2008.01442.x>
- Teama, S. (2018). DNA Polymorphisms: DNA-Based Molecular Markers and Their Application in Medicine. In *Genetic Diversity and Disease Susceptibility*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79517>
- Tomar, S. L., & Asma, S. (2000). Smoking-Attributable Periodontitis in the United States: Findings From NHANES III. *Journal of Periodontology*, 71(5), 743–751. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.5.743>
- Tomasi, C., & Derks, J. (2012). Clinical research of peri-implant diseases - Quality of reporting, case definitions and methods to study incidence, prevalence and risk factors of peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(SUPPL.12), 207–223. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01831.x>
- Unursaikhan, O., Lee, J. S., Cha, J. K., Park, J. C., Jung, U. W., Kim, C. S., Cho, K. S., & Choi, S. H. (2012). Comparative evaluation of roughness of titanium surfaces treated by different hygiene instruments. *Journal of Periodontal and Implant Science*, 42(3), 88–94. <https://doi.org/10.5051/jpis.2012.42.3.88>
- Veisheh, O., Tang, B. C., Whitehead, K. A., Anderson, D. G., & Langer, R. (2014). Managing diabetes with nanomedicine: Challenges and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(1), 45–57. <https://doi.org/10.1038/nrd4477>
- Zhang, J.-M., & An, J. (2009). NOT RIGHT REFERENCE Cytokines, Inflammation and Pain. *Int Anesthesiol Clin.*, 69(2), 482–489. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>
- Zhou, J., & Zhao, Y. (2016). Osteoprotegerin gene (OPG) polymorphisms associated with peri-implantitis susceptibility in a Chinese han population. *Medical Science Monitor*, 22, 4271–4276. <https://doi.org/10.12659/MSM.897592>
- Zitzmann, N. U., & Berglundh, T. (2008). Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(SUPPL. 8), 286–291. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01274.x>