



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DOS GENES IL-1A, IL-1B  
E IL-1RN COM A PERI-IMPLANTITE: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Trabalho submetido por  
**Sofia Alves Duarte**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**setembro de 2021**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DOS GENES IL-1A, IL-1B  
E IL-1RN COM A PERI-IMPLANTITE: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Trabalho submetido por  
**Sofia Alves Duarte**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Mestre José Maria Cardoso**

e coorientado por  
**Mestre Paulo Sobral Mascarenhas**

**setembro de 2021**



## **Agradecimentos:**

Gostaria de expressar o meu agradecimento às diversas pessoas que me acompanharam neste percurso, principalmente:

Ao meu orientador, Mestre José Maria Cardoso, e coorientador Mestre Paulo Sobral Mascarenhas, por todo o apoio, disponibilidade, conselhos e paciência que tiveram comigo ao longo de todo o processo de construção deste trabalho.

À Instituição que me recebeu e acolheu durante todos estes anos, assim como às funcionárias da farmácia e todo o corpo docente que, sempre que era necessário, estavam disponíveis para ajudar.

Aos meus pais, por me terem possibilitado a realização deste curso, por me terem apoiado e ajudado sempre. Obrigada pelo amor incondicional que sempre me deram, são sem dúvida um exemplo de vida para mim.

À minha irmã, por todos os conselhos, palavras amigas e apoio, e por me ter tornado na tia mais orgulhosa que poderia haver.

Aos meus avós, que me acompanham desde o meu primeiro dia e desejavam tanto ver as netas formadas. Obrigada por todo o carinho que só os avós podem dar.

Ao meu namorado, por estar sempre a meu lado, independentemente do meu feitio, de dias bons ou dias maus. Obrigada por me fazeres feliz, por não me deixares desistir e por todo o apoio, hoje e sempre.

Às melhores parceiras de box que poderia ter, Andreia e Marina. Obrigada por todas as conversas disparatadas, pela ajuda, entreaajuda e pelo companheirismo que, apesar de estar sempre presente, foi crescendo cada vez mais.

A todos os familiares e amigos que, direta ou indiretamente, me acompanharam.

Um muito obrigada a todos.



## Resumo

**Introdução:** Por ano, mais de 2 milhões de implantes dentários são colocados no mundo, sendo um método de reabilitação que apresenta elevadas taxas de sucesso. Contudo, podem ocorrer algumas complicações biológicas, nomeadamente a peri-implantite. Estudos recentes referem que indivíduos com polimorfismos nos genes da interleucina-1 (IL-1) e do antagonista do seu recetor (IL-1Ra) poderão ser mais suscetíveis para desenvolver peri-implantite. Essa possível associação não é algo consensual na literatura e os artigos que abordam essa temática são em número limitado. Sendo a peri-implantite uma doença de elevada prevalência na população, é importante saber quais os doentes que apresentam uma maior suscetibilidade para a doença, de modo a poder evitar-se a sua ocorrência ou melhorar o seu tratamento.

**Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática acerca do papel da genética, mais especificamente dos polimorfismos dos genes da IL-1 e do IL-1Ra, no desenvolvimento da peri-implantite.

**Métodos:** A presente revisão sistemática foi realizada através da pesquisa nas bases de dados *PubMed*, *B-on*, *Cochrane* e *Scopus*, para artigos em português, inglês e espanhol e sem limite de ano de publicação. Foram selecionados oito artigos para a revisão sistemática e quatro para avaliação meta-analítica.

**Resultados:** Relativamente à revisão sistemática, foi possível concluir que parece existir uma associação dos polimorfismos nos genes IL-1A, IL-1B e IL-1RN com a peri-implantite. Os resultados da meta-análise realizada demonstraram que pacientes que possuam o alelo polimórfico na posição +3954 desse gene apresentam, em média, um aumento do risco de desenvolvimento de peri-implantite na ordem das duas vezes (*odds ratio* = 1.986).

**Conclusão:** Existe uma falta de consenso na literatura quanto à possível associação entre os polimorfismos genéticos e a peri-implantite. Contudo, de acordo com a informação analisada, parece existir uma associação entre os polimorfismos nos genes da IL-1 e a peri-implantite. Na meta-análise verificou-se que pacientes com alteração no gene IL-1B+3954 apresentam maior suscetibilidade para o desenvolvimento da doença.

Palavras-chave: Polimorfismos, Interleucina-1, IL-1, Peri-implantite



## **Abstract**

**Introduction:** Every year, more than 2 million dental implants are placed in the world, being a rehabilitation method with high success rates. However, some biological complications may occur, namely peri-implantitis. Recent studies indicate that individuals with polymorphisms in the genes of interleukin-1 (IL-1) and its receptor antagonist (IL-1Ra) may be more susceptible to developing peri-implantitis. This possible association is not consensual in the literature and there are a limited number of articles that address this issue. As peri-implantitis is a highly prevalent disease in the population, it is important to know which patients are more susceptible to the disease, in order to prevent its occurrence or improve its treatment.

**Objective:** To carry out a systematic review of the role of genetics, more specifically of IL-1 and IL-1Ra gene polymorphisms, in the development of peri-implantitis.

**Methods:** This systematic review was carried out by searching the PubMed, B-on, Cochrane and Scopus databases, for articles in Portuguese, English and Spanish, with no limit on the year of publication. Eight articles were selected for systematic review and four for meta-analytical evaluation.

**Results:** Regarding the systematic review, it was possible to conclude that there seems to be an association of polymorphisms in IL-1A, IL-1B and IL-1RN genes with peri-implantitis. The results of the meta-analysis performed showed that patients who have the polymorphic allele at position +3954 of this gene have, on average, an increased risk of developing peri-implantitis in the order of two times (odds ratio = 1.986).

**Conclusion:** There is a lack of consensus in the literature regarding the possible association between genetic polymorphisms and peri-implantitis. However, according to the information analyzed, there seems to be an association between polymorphisms in IL-1 genes and peri-implantitis. In the meta-analysis, it was found that patients with alterations in the IL-1B+3954 gene are more susceptible to the development of the disease.

**Keywords:** Polymorphisms, IL-1, Interleukin-1, Peri-implantitis



## ÍNDICE

|                                                                                     |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>I. INTRODUÇÃO .....</b>                                                          | <b>13</b>    |
| <b>1.1. Peri-implantite.....</b>                                                    | <b>13</b>    |
| <b>1.2. Etiologia da Peri-implantite.....</b>                                       | <b>14</b>    |
| <b>1.3. Prevalência da Peri-implantite.....</b>                                     | <b>15</b>    |
| <b>1.4. Suscetibilidade do Indivíduo .....</b>                                      | <b>16</b>    |
| <b>1.5. Resposta Inflamatória .....</b>                                             | <b>16</b>    |
| <b>1.6. Polimorfismo Genético .....</b>                                             | <b>17</b>    |
| 1.6.1. Tipos de Polimorfismos.....                                                  | 17           |
| 1.6.2. Polimorfismos Genéticos Associados à Peri-implantite.....                    | 18           |
| <b>1.7. Previsão da Doença e Tratamento/ Controlo de Doentes com Implantes ....</b> | <b>19</b>    |
| <b>II. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>                                                | <b>21</b>    |
| <b>2.1 Pergunta de Pesquisa e Nomenclatura PECO.....</b>                            | <b>21</b>    |
| <b>2.2. Critérios de Inclusão e Exclusão .....</b>                                  | <b>21</b>    |
| <b>2.3. Estratégia de Pesquisa Sistemática .....</b>                                | <b>22</b>    |
| <b>2.4. Seleção de Estudos.....</b>                                                 | <b>22</b>    |
| <b>2.5. Recolha e Processamento de Dados .....</b>                                  | <b>22</b>    |
| <b>2.6. Avaliação do Risco de Enviesamento.....</b>                                 | <b>22</b>    |
| <b>2.7. Análise Estatística.....</b>                                                | <b>23</b>    |
| <b>III. RESULTADOS .....</b>                                                        | <b>27</b>    |
| <b>3.1. Resultado de Pesquisa .....</b>                                             | <b>27</b>    |
| <b>3.2. Resultados da Seleção de Pesquisa.....</b>                                  | <b>28</b>    |
| <b>3.3. Síntese Qualitativa da Evidência .....</b>                                  | <b>29</b>    |
| <b>3.4. Resultados da Avaliação do Risco de Enviesamento.....</b>                   | <b>34</b>    |
| <b>3.5. Análise Descritiva.....</b>                                                 | <b>35</b>    |
| <b>IV. DISCUSSÃO .....</b>                                                          | <b>41</b>    |
| <b>V. CONCLUSÃO .....</b>                                                           | <b>45</b>    |
| <b>VI. BIBLIOGRAFIA .....</b>                                                       | <b>47</b>    |
| <b>ANEXOS .....</b>                                                                 | <b>.....</b> |



## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1** – Fluxograma PRISMA relativamente aos resultados da pesquisa.

**Figura 2** – *Traffic Plot* para ponderação do risco de enviesamento.

**Figura 3** – Gráfico de barras representativo das percentagens de cada resposta para cada domínio.

**Figura 4** – *Florest Plot* meta-analítico dos diferentes estudos.

**Figura 5** - Meta-regressão do logaritmo *OR* para o polimorfismo da IL-1B+3954 em função da co-variável latitude.

**Figura 6** – Meta-regressão do logaritmo *OR* para o polimorfismo da IL-1B+3954 em função da co-variável longitude.

**Figura 7** – Meta-regressão do logaritmo *OR* para o polimorfismo da IL-1B+3954 em função da co-variável média de idades.

**Figura 8** – Meta-regressão do logaritmo *OR* para o polimorfismo da IL-1B+3954 em função da co-variável percentagem de indivíduos do sexo masculino.

**Figura 9** - Meta-regressão do logaritmo *OR* para o polimorfismo da IL-1B+3954 em função da co-variável percentagem do alelo mutado.

**Figura 10** – *Florest Plot* da meta-análise cumulativa.



## ÍNDICE DE TABELAS

**Tabela 1** – Critérios de inclusão e exclusão aplicados na seleção dos estudos.

**Tabela 2** – Fórmula utilizada para o cálculo do *odds ratio*.

**Tabela 3** – Termos utilizados nas diferentes bases de dados.

**Tabela 4** – Resultados dos diferentes termos utilizados na pesquisa nas quatro bases de dados: *PubMed*, *B-on*, *Cochrane* e *Scopus* até maio de 2021.

**Tabela 5** – Tabela de revisão sistemática sobre os oito artigos incluídos no presente estudo.

**Tabela 6** – Tabela de revisão sistemática relativa às características da amostra dos diferentes artigos.

**Tabela 1A** – Domínios avaliados na *Checklist* do *Joanna Brigs Institute* - ANEXOS



## LISTA DE ABREVIATURAS

CD14 – *Cluster of differentiation 14*

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HS – Hemorragia à sondagem

IG – Índice gengival

IL– Interleucina

IL-1Ra - Antagonista do recetor da interleucina-1

IL-RN – Gene que codifica para o antagonista do recetor da IL-1

IP – Índice de placa

JBI – *Joanna Brigs Institute*

MeSH – Medical Subject Headings

mm – Milímetros

MMP – Metaloproteinase

NLM – *National Library of Medicine*

OR – *Odds ratio*

PB – Pares de bases

PI – Peri-implantite

PO – Perda óssea

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PS – Profundidade de sondagem

SNP – Single nucleotide polymorphism (Polimorfismo de base única)

TNF $\alpha$  – Fator de necrose tumoral

VNTR – *Variable number of tandem repeats*



## I. INTRODUÇÃO

Atualmente há cada vez mais pacientes que optam pela reabilitação de espaços edêntulos com implantes dentários, (Cosgarea *et al.*, 2019) a qual se tem demonstrado ser uma forma consistente e de grande sucesso quer para reabilitações parciais, quer totais (Maurício *et al.*, 2019). Este método de reabilitação apresenta uma taxa de sucesso superior a 90% em casos de implantes que estão em função há mais de 10 anos (Jung *et al.*, 2012). Com a colocação de implantes é possível preservar o dente adjacente, assim como a sua estrutura e osso (Jivraj & Chee, 2006) e, para além disso, proporciona ao doente uma elevada eficácia mastigatória e um resultado estético favorável, o que contribui para uma melhoria da qualidade de vida do doente (Elani *et al.*, 2018; Jofre *et al.*, 2012).

Considera-se sucesso do implante quando o implante está em função e não apresenta nem complicações técnicas nem biológicas (Simonis *et al.*, 2010). Contudo, apesar das elevadas taxas de sucesso associadas à reabilitação com implantes, podem surgir alterações funcionais ou biológicas nos tecidos moles peri-implantares, que podem por sua vez comprometer a permanência do próprio implante, tal como a peri-implantite (Frizzera *et al.*, 2019).

### 1.1. Peri-implantite

A primeira evidência de peri-implantite descrita na literatura remonta-nos para 1987, onde Mombelli a descreve como sendo uma doença infecciosa com vários aspetos em comum com a periodontite. (Cosgarea *et al.*, 2019; Mombelli *et al.*, 1987).

Ao longo dos anos, várias têm sido as definições que têm sido atribuídas a esta doença, diferindo tanto nos critérios clínicos como nos radiológicos. Mais recentemente tornou-se necessário reforçar a diferença que há entre peri-implantite e implante perdido. Enquanto que a primeira, tal como referido anteriormente, é uma condição clínica, a segunda é utilizada para implantes que foram mesmo perdidos ou removidos (Caton *et al.*, 2018).

No Workshop Mundial de Periodontologia, realizado em 2017, houve um consenso e considerou-se que a peri-implantite consiste numa reação inflamatória, patológica, nos tecidos moles e duros em redor dos implantes, levando à perda de osso de suporte (Berglundh *et al.*, 2018; Schwarz *et al.*, 2018). Contudo, é necessário ter em conta que após a colocação do implante ocorre uma remodelação óssea à volta do mesmo e até perda de osso de suporte para o processo de osteointegração. Esse processo não deve ser confundido com peri-implantite (Berglundh *et al.*, 2018).

Assim considerou-se que, para realizar o diagnóstico de peri-implantite, pode ocorrer uma de duas situações. Numa primeira, onde temos acesso aos dados prévios do doente antes ou imediatamente após a colocação do implante, em que se considera peri-implantite quando temos hemorragia à sondagem e/ou supuração numa sondagem suave, um aumento da profundidade de sondagem quando comparada com exames prévios e uma evidência de perda óssea além das mudanças no nível da crista óssea resultantes da remodelação óssea inicial. Numa segunda situação, onde o médico não tem acesso a dados prévios, diagnostica-se peri-implantite quando temos uma profundidade de sondagem igual ou superior a 6 mm, temos hemorragia à sondagem e/ou supuração no momento da sondagem e há evidência de perda óssea igual ou superior a 3 mm para apical da porção mais coronal da parte intraóssea do implante (Berglundh *et al.*, 2018).

## **1.2. Etiologia da Peri-implantite**

Relativamente à sua etiologia, o fator mais preponderante é a acumulação de placa bacteriana, apresentando os microrganismos um papel determinante quer no início quer na progressão da doença (Retamal-Valdes *et al.*, 2019). Para além disso, há outros fatores/indicadores de risco, com mais ou menos evidência científica, que podem influenciar o início ou a progressão da peri-implante. São eles: um historial prévio de periodontite, existência de hábitos tabágicos, diabetes, mau controlo de placa bacteriana, a quantidade de mucosa queratinizada, o excesso de cimento, fatores genéticos e fatores iatrogénicos. No Consensos do Sétimo *Workshop* Europeu de Periodontologia reconheceu-se que uma inadequada colocação do pilar, do próprio implante e restaurações com um contorno inadequado são os fatores iatrogénicos mais comuns que podem influenciar o aparecimento da peri-implantite (Schwarz *et al.*, 2018).

Contudo, estudos recentes concluíram que história prévia de periodontite, um fraco controle de placa, hábitos tabágicos e falta de manutenção regular dos implantes constituem fatores que aumentam o risco de adquirir a doença. Em contrapartida, não se podem ainda tirar conclusões definitivas se pacientes diabéticos têm efetivamente um risco mais elevado de contrair esta patologia (Tomasi & Derks, 2012). Relativamente a fatores genéticos, os autores concluíram também que há uma potencial relação (Berglundh *et al.*, 2019; Schwarz *et al.*, 2018).

### **1.3. Prevalência da Peri-implantite**

O número de implantes colocados por ano em todo o mundo tem vindo a aumentar. Contudo, o valor real da incidência/prevalência desta doença é incerto uma vez que o método de classificação de peri-implantite varia entre autores ao longo dos anos e, para além disso, poucos estudos fazem um acompanhamento e avaliação da amostra durante vários anos (Rösing *et al.*, 2019). As características das populações nos estudos feitos até à data também não são iguais entre si, o que pode influenciar os resultados de prevalência desses estudos (Zitzmann & Berglundh, 2008).

Num estudo de Rinke, em 2011, os autores concluíram que a amostra avaliada tinha uma prevalência de peri-implantite de cerca de 11% (Rinke *et al.*, 2011). Dois anos mais tarde, numa revisão sistemática, a prevalência de peri-implantite obtida por paciente foi de 18.8% enquanto que a prevalência por implante foi de 9.6% (Atieh *et al.*, 2013). Num estudo mais recente, os autores concluíram na sua meta-análise que a prevalência da doença na amostra estudada era de 22% (Derks *et al.*, 2016a). Mais estudos corroboram com estas conclusões, tendo se verificado um aumento da prevalência da peri-implantite na população. Contudo, esse aumento pode ser devido a um número cada vez mais elevado de reabilitações com recurso a implantes ou pelas diferentes classificações de peri-implantite ao longo dos anos.

#### **1.4. Suscetibilidade do Indivíduo**

Como explicado anteriormente, vários fatores podem levar a um risco acrescido de desenvolvimento de peri-implantite. Diversos estudos têm constatado que indivíduos que são expostos aos mesmos fatores não apresentam todos o mesmo resultado, neste caso ter ou não peri-implantite. Cada vez mais tem sido verificada uma associação entre a resposta imuno-inflamatória do paciente e o desenvolvimento de certas doenças, sendo por isso possível associar os fatores genéticos próprios de cada indivíduo com a peri-implantite (Petkovic-Curcin *et al.*, 2017).

#### **1.5. Resposta Inflamatória**

As doenças periodontais e peri-implantares parecem ter uma grande semelhança, nomeadamente a gengivite com a mucosite e a periodontite com a peri-implantite (Rösing *et al.*, 2019). Contudo, a peri-implantite é uma doença que não tem uma progressão linear e parece ser mais rápida que a periodontite (Derks *et al.*, 2016b), apesar da natureza dessa progressão ainda não ser completamente compreendida (Berglundh *et al.*, 2019).

A citocina pró-inflamatória, interleucina 1 (IL-1) é considerada o mediador major de doenças inflamatórias crónicas. A IL-1 desempenha um papel central no processo da reabsorção óssea e destruição da matriz extracelular do tecido conjuntivo. Quando há uma desregulação desta citocina, esta leva à degradação descontrolada dos tecidos, o que estimula a produção de metaloproteinases da matriz. Esta citocina é um ativador primário de citocinas quimiotáticas bem como da expressão de moléculas de adesão que facilitam a migração de leucócitos para os tecidos (Andreiotelli *et al.*, 2008).

Já a IL-1Ra (antagonista do recetor da interleucina 1) é uma citocina, anti-inflamatória, com a capacidade de se ligar à superfície das células do hospedeiro usando o mesmo recetor que a molécula pro-inflamatória IL-1. Desta forma, é capaz de bloquear o recetor, impedindo a transdução do sinal (Laine *et al.*, 2006).

## 1.6. Polimorfismo Genético

Define-se polimorfismo genético como uma variação genética que ocorre em pelo menos 1% da população (Lindroth & Park, 2013).

Um polimorfismo pode dar origem a um fenótipo diferente do normalmente obtido, uma vez que pode haver a produção de proteínas diferentes ou alterar a sua quantidade normalmente produzida e assim prejudicar a sua função (Rodrigo-Gómez *et al.*, 2007)

### 1.6.1. Tipos de Polimorfismos

Os polimorfismos genéticos podem ser de vários tipos: os polimorfismos de base única (SNP), os polimorfismos *tandem repeat*, dentro dos quais estão incluídos 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) (Al-koofee & Mubarak, 2020). A seguir abordamos o polimorfismo SNP, que corresponde ao polimorfismo que se encontra nos genes IL-1A e IL-1B, e o polimorfismo VNTR que está presente no gene IL-1RN.

Os SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) são o tipo de polimorfismos mais comuns e é uma modificação de um único par de bases no ADN genómico. Polimorfismos de base única podem afetar a função do genoma. A maioria dos SNPs não tem consequências biológicas e confere diversidade entre populações ou indivíduos, mas pode ter duas consequências principais: predisposição genética para certas doenças, e sobretudo, uma diferença na resposta ao tratamento (Ferreira *et al.*, 2008; Kinane & Hart, 2003).

Já relativamente às VNTRs (*Variable Number of Tandem Repeats*), estes consistem em sequências nucleotídicas repetidas que variam no número de ocorrências do motivo básico. O número variável de repetições em tandem também pode influenciar a função de um gene, mas é mais provável que as repetições estejam relacionadas com um polimorfismo funcional em outras partes do gene.

Na posição +3954 do exão 5 do gene IL-1B, assim como, na posição -889 da região promotora do gene IL-1A foram descritos SNPs (“Single Nucleotide Polymorphism”) que se caracterizam pela substituição de uma base citosina (C) por uma timina (T),

originado dois possíveis alelos: alelo C e o alelo T. No intrão 2 do gene IL-1RN foi identificado um polimorfismo VNTR, caracterizado por uma sequência de 86 pares de bases que se repete em número variável. Essa sequência pode repetir-se 2, 3, 4, 5 ou 6 vezes consecutivas, fornecendo 5 possíveis alelos: 1, 2, 3, 4 e 5 (Sampaio-Fernandes *et al.*, 2015).

#### 1.6.2. Polimorfismos Genéticos Associados à Peri-implantite

Os polimorfismos descritos na literatura que podem ter algum tipo de relação com os tecidos periodontais são: IL-1, IL-6, IL-10, cluster of differentiation 14 (CD14), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e metaloproteinase 8 (MMP-8) (Casado *et al.*, 2013; Ghassib *et al.*, 2019; Schwarz *et al.*, 2018). Destas, as que têm uma ação promotora da reabsorção óssea, são a IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ . Vários estudos referem semelhanças na patofisiologia da periodontite e da peri-implantite.

Vários estudos foram realizados com o objetivo de averiguar a eventual associação entre vários polimorfismos e a peri-implantite, sendo que a maioria deste se focaram no polimorfismo do gene da IL-1 (García-Delaney *et al.*, 2015; Hamdy & Ebrahim, 2011; Lachmann *et al.*, 2007 cit *in* Schwarz *et al.*, 2018). A relação entre este polimorfismo tem sido altamente estudada em relação ao efeito que poderá ter na peri-implantite (Vaz *et al.*, 2012). Um estudo de Chen e Zhao identificou o genótipo IL-1 como um forte indicador de suscetibilidade à peri-implantite (Chen & Zhao, 2019).

Um dos polimorfismos mais estudado é o do gene da IL-1B+3593. Ao longo dos anos este foi renumerado, sendo que agora foi convencionado que é IL-1B+3594, uma vez que a numeração da transcrição passou a considerar-se no número um e não em zero como anteriormente estipulado (Masamatti *et al.*, 2012).

O equilíbrio entre IL-1 e IL-1Ra nos tecidos peri-implantares tem um papel importante na suscetibilidade e na severidade das doenças inflamatórias (Arend, 2002).

O IL-1Ra provoca alterações no recetor da IL-1. A ligação do IL-1Ra a este recetor impede o papel da IL-1 durante a inflamação, evitando a destruição óssea (Laine *et al.*,

2006). Dados sugerem também que o polimorfismo do gene IL-1RN está associado à peri-implantite, constituindo um fator de risco (Chen & Zhao, 2019).

Na literatura científica atual, não está bem claro se a presença de polimorfismos nos genes da IL-1 $\alpha$  (IL-1A), da IL-1 $\beta$  (IL-1B) e no IL-1Ra (IL-RN) pode ou não determinar a suscetibilidade para complicações biológicas em implantes dentários, embora já tenha sido apontada como um potencial indicador de risco (Heitz-Mayfield, 2008).

### **1.7. Previsão da Doença e Tratamento/ Controle de Doentes com Implantes**

Deve ser definido que o primeiro momento de avaliação clínica e radiográfica deve ser imediatamente após a colocação do implante, de forma a termos sempre um valor de referência. (Lang & Berglundh, 2011).

Na colocação do implante, o doente deve ser logo informado dos cuidados acrescidos que são necessários e dos riscos e complicações que podem surgir nos tecidos peri-implantares. A regularidade das consultas deve ser ajustada a cada paciente e a cada caso especificamente, podendo ir de três em três meses até anuais (Jepsen *et al.*, 2015).

Doentes que recorrem a reabilitação com implantes devem ser alvo de uma manutenção mais regular, individualizada e minuciosa a fim de controlar, dentro dos possíveis, os fatores que podem vir a causar um risco acrescido de desenvolvimento de doenças peri-implantares.

Se a peri-implantite não for bem diagnosticada ou se não for tratada de forma correta e eficaz, as consequências desta doença podem levar à perda do implante (Algraft *et al.*, 2012). A prevenção deveria ser então uma grande prioridade nos doentes com implantes a fim de reduzir a incidência da peri-implantite (Tonetti *et al.*, 2017)

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática e meta-análise acerca do papel da genética, mais especificamente dos polimorfismos dos genes da IL-1 e do IL-1Ra, no desenvolvimento da peri-implantite.



## II. MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 Pergunta de Pesquisa e Nomenclatura PECO

A pergunta de pesquisa (*research question*) utilizada para esta revisão sistemática foi: “Qual a importância do genótipo da interleucina-1 e do genótipo do antagonista do recetor da IL-1 no desenvolvimento da peri-implantite, em adultos, fumadores ou não, após pelo menos um ano do implante em função?”.

Para além disso, foi também utilizada a nomenclatura PECO:

P (população) – Adultos

E (Exposição) – Adultos com polimorfismos genéticos da interleucina-1 e do seu antagonista

C (controlo) – Adultos sem polimorfismos genéticos da interleucina-1 e do seu antagonista

O (resultados/*outcome*) – Desenvolvimento de peri-implantite

### 2.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

Para o presente estudo foram definidos critérios de inclusão e exclusão específicos, tal como representado na **tabela 1**.

**Tabela 1** – Critérios de inclusão e exclusão aplicados na seleção dos estudos.

| Critérios de inclusão                                                   | Critérios de exclusão                                           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Estudos longitudinais                                                   | Estudos “in vitro”                                              |
| Estudos transversais                                                    | Estudos em animais                                              |
| Estudos em humanos                                                      | Estudos experimentais                                           |
| Existência de grupo de controlo                                         | Revisões                                                        |
| Presença de peri-implantite em implantes em função há pelo menos um ano | Pacientes que apresentem alguma doença sistémica não controlada |
| Artigos disponíveis na íntegra                                          |                                                                 |

Uma vez que a definição de peri-implantite tem sofrido alterações ao longo dos anos, para o presente estudo, para além dos critérios acima descritos, foram também admitidas todas as definições de peri-implantite.

### **2.3. Estratégia de Pesquisa Sistemática**

A pesquisa sistemática foi realizada nas bases de dados eletrônicas de literatura científica da *PubMed*, *B-on*, *Cochrane* e *Scopus*.

Inicialmente foram utilizados alguns termos MESH e outras palavras-chave em combinação, e foram adicionados operadores booleanos tais como AND e/ou OR e /ou NOT de forma a obter estudos mais pertinentes no que diz respeito ao tema em causa (Lefebvre *et al.*, 2021). O algoritmo de pesquisa deste estudo pode ser consultado na **tabela 4** dos resultados.

### **2.4. Seleção de Estudos**

Para além da utilização dos operadores booleanos anteriormente referidos, foram apenas incluídos estudos em português, inglês e espanhol e não foi aplicado nenhum filtro de limite temporal. Com a combinação destes e das palavras chaves foram selecionados 322 artigos. Contudo, apenas foram avaliados 216, visto que os restantes eram duplicados. Destes foram lidos inicialmente os títulos e os resumos e posteriormente, após exclusão dos que não eram relacionados com o tema em causa, foi lido o texto de forma integral de oito artigos. Estes, por sua vez, foram submetidos a uma avaliação mais detalhada a fim de aferir se cumpriam os critérios de inclusão e exclusão.

### **2.5. Recolha e Processamento de Dados**

Dos estudos selecionados foram retirados os dados mais relevantes, nomeadamente: autor e ano de publicação, região geográfica onde foi realizado o estudo, o tipo de estudo, o rácio entre o número de indivíduos do sexo feminino e masculino, a média de idades de toda a amostra, o número de pacientes com peri-implantite e o de controlos e as principais conclusões dos autores. Esta informação foi analisada e reunida nas tabelas apresentadas nos resultados, a **tabela 5 e 6**.

### **2.6. Avaliação do Risco de Enviesamento**

Uma vez que os artigos selecionados são diferentes e, por sua vez, possuem resultados também diferentes, foi realizada uma avaliação do risco de enviesamento de forma a garantir que a ponderação que cada artigo atribui a este trabalho é semelhante entre si.

Para avaliar esse risco, foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias Tool*, especificamente para ensaios clínicos randomizados, como é o caso deste estudo (Sterne *et al.*, 2019). Para ser possível a utilização deste programa é necessário o preenchimento de um breve questionário que é diferente para cada tipo de estudo. Para este trabalho foi utilizada a *checklist* do *Joanna Brigs Institute* (Moola *et al.*, 2017), o “*cross sectional analitic*”, em que são apresentados oito domínios que foram respondidos individualmente para cada estudo selecionado para este trabalho. Estas perguntas são respondidas com “yes”, “no”, “unclear” ou “not applicable”, que correspondem respetivamente a “sim”, “não”, “indeterminado” ou “não aplicável” (Higgins *et al.*, 2021). De notar que o “sim” corresponde a um baixo risco de viés em relação àquele domínio para o artigo em causa. Em contrapartida, o “não” já corresponde a um elevado risco de enviesamento que aquele artigo pode fornecer ao presente estudo a ser desenvolvido. Responde-se com “indeterminado” quando o artigo não tem a informação que permite responder à questão em causa. Foi acrescentada uma última coluna manualmente correspondente ao “*overall*” do artigo. Foi decidido que a partir de três domínios com a resposta “não”, o artigo é considerado como tendo alto risco de enviesamento e, desta forma, excluído deste trabalho.

Os oito domínios em causa encontram-se descritos na **tabela 1A** dos Anexos. Optou-se por manter na língua inglesa de forma a evitar algum erro de tradução e assim responder às questões mais fidedignamente.

## 2.7. Análise Estatística

A análise estatística deste estudo foi realizada através do programa *Open Meta [Analyst]*, que nos permitiu obter todos os gráficos, tanto de meta-análise, de meta-análise cumulativa como de meta-regressão, que são descritos mais adiante. Os valores do *odds ratio* foram calculados de forma manual, através da fórmula abaixo indicada (**Tabela 2**), e confirmado através do *Open Meta [Analyst]*.

**Tabela 2** - Fórmula utilizada para o cálculo do *odds ratio*.

|             | Casos | Controlos | Total   |
|-------------|-------|-----------|---------|
| Exposto     | a     | b         | a+b     |
| Não exposto | c     | d         | c+d     |
| Total       | a+c   | b+d       | a+b+c+d |

$$\frac{\text{odds of exposure (case)}}{\text{odds of exposure (control)}} = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{ad}{bc}$$

O *odds ratio* permite-nos saber em quanto é que os polimorfismos aumentam, ou diminuem, o risco do paciente apresentar peri-implantite, relativamente a quem não o apresenta, sendo que se o resultado for 1 o risco é balanceado, isto é, o risco do grupo controlo e o do exposto ao polimorfismo é o mesmo, e por isso estatisticamente não se distinguem. Se o resultado for superior a 1 o risco está aumentado e em contrapartida, se for inferior a 1, o polimorfismo acaba por causar um certo tipo de proteção, reduzindo o risco de se vir a desenvolver peri-implantite. O *odds ratio* consegue então estipular se os doentes que têm o polimorfismo estão mais predispostos, ou seja, se apresentam um maior risco de vir a desenvolver peri-implante, quando comparados com os do grupo controlo, que não têm este polimorfismo genético.

A heterogeneidade foi avaliada através do índice do  $I^2$ , que varia entre 0 e 100%. Se o valor obtido estiver entre 0 e 40%, significará que os artigos apresentam homogeneidade. Se for entre 30 e 60% pode representar uma heterogeneidade moderada, enquanto se for de 50 a 90 já é uma heterogeneidade substancial. Se o valor obtido for entre 75 e 90 % a heterogeneidade já é considerável (Deeks *et al.*, 2021). Para este estudo foi considerado que a partir de 50% já seria elevado. Um valor de  $I^2$  elevado quer então dizer que os autores dos diferentes artigos analisados não estão em consenso. Para contrariar este valor podem ser adicionadas co-variáveis (Schünemann *et al.*, 2021).

O intervalo de confiança utilizado foi de 95%, que representa o nível de incerteza da magnitude de efeito. O *p-value* permite-nos saber se o resultado obtido é ou não estatisticamente significativo, sendo que o valor tabelado é 0,05. Valores superiores a este não são estatisticamente significativos.

Foram realizadas quatro meta-regressões, cada uma fazendo referência a co-váriaveis distintas, nomeadamente à longitude e latitude da proveniência da amostra, à média de idades, à percentagem de indivíduos do sexo masculino e à percentagem do alelo mutado (**figura 5, 6, 7, 8 e 9**).

Para além disso, foi realizada uma meta-análise cumulativa com o objetivo de averiguar se haveria ou não alguma diferença de resultados ao longos dos anos (**figura 10**).



### III. RESULTADOS

#### 3.1. Resultado de Pesquisa

Para a realização da pesquisa bibliográfica foram utilizados vários termos, tal como descritos na tabela abaixo (**tabela 3**). Alguns dos termos foram denominados termos MeSH, que são termos sinónimos controlados pelo NLM, usados para indexar artigos para o PubMed. Nesta pesquisa os termos MeSH identificados foram o “*dental implants*”, “*interleukins*”, “*interleukin-1*” e “*genotype*”. O resultado dessa combinação de termos resultou na elaboração sistemática da **tabela 4**.

**Tabela 3** – Termos utilizados nas diferentes bases de dados.

|                    |                      |                   |                   |
|--------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| 1. dental implants | 6. peri-implantitis  | 11. rs 17561      | 16. IL-1B (+3954) |
| 2. oral implants   | 7. gene polymorphism | 12. IL-1A (-4845) | 17. IL-1B (+3953) |
| 3. polymorphism    | 8. genotype          | 13. rs 16944      |                   |
| 4. interleukins    | 9. rs 1800587        | 14. IL-1B (-511)  |                   |
| 5. interleukin-1   | 10. IL-1A (-889)     | 15. rs 1143634    |                   |

**Tabela 4** – Resultados dos diferentes termos utilizados na pesquisa nas quatro bases de dados: *PubMed*, *B-on*, *Cochrane* e *Scopus* até maio de 2021. O símbolo “-” significa que não houve resultados quando se efetuaram determinadas junções de termos.

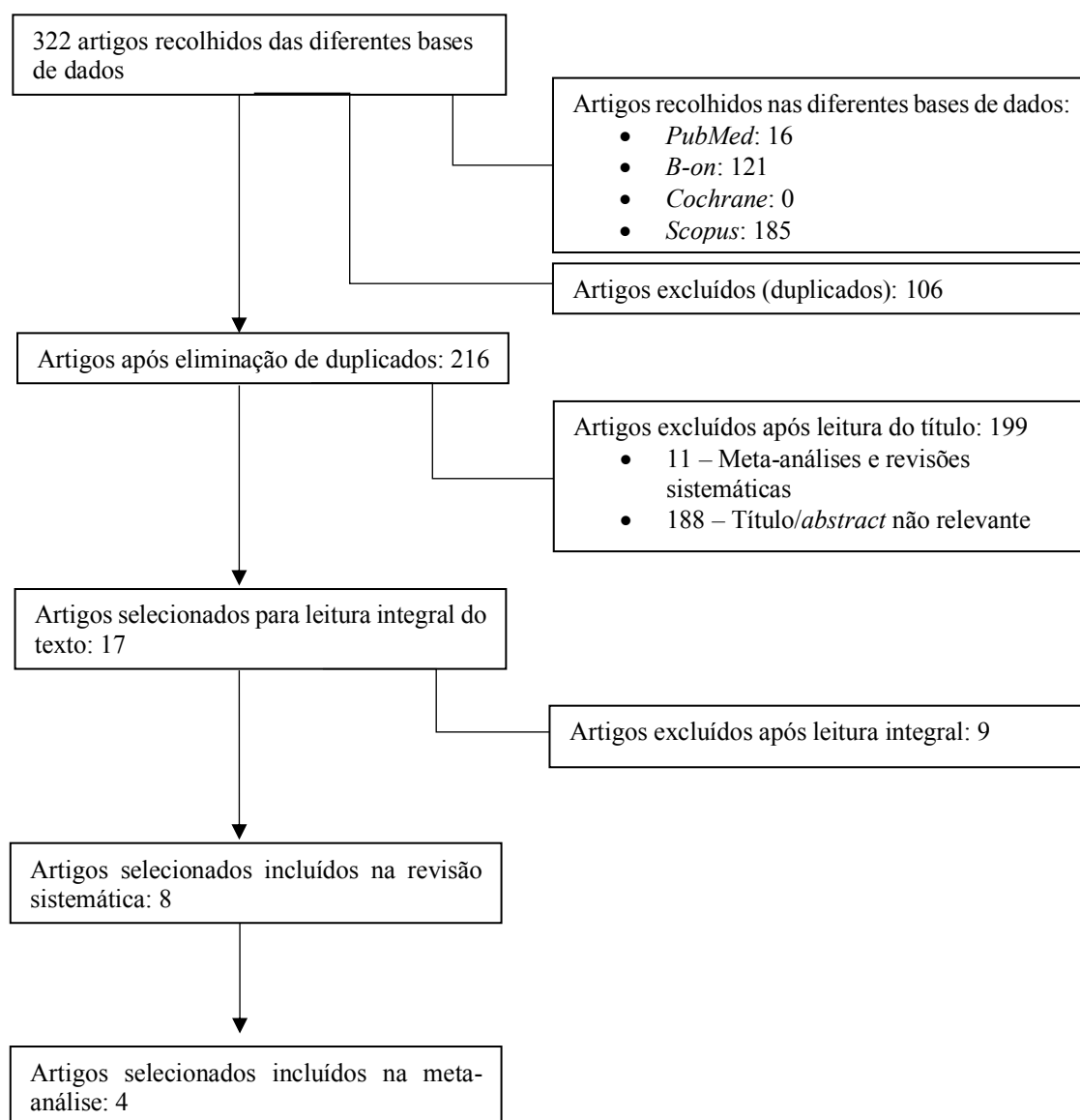
| Termos utilizados               | Bases de Dados |             |                 |               |
|---------------------------------|----------------|-------------|-----------------|---------------|
|                                 | <i>PubMed</i>  | <i>B-on</i> | <i>Cochrane</i> | <i>Scopus</i> |
| <b>1 OR 2 AND 3 OR 4 OR 5</b>   | 366027         | 1401611     | 66              | 8110          |
| <b>1 OR 2 AND 3</b>             | 140            | 330224      | 20              | 2543          |
| <b>1 OR 2 AND 4 OR 5</b>        | 79572          | 547785      | 29              | 6811          |
| <b>6 AND 4 OR 5</b>             | 79315          | 229264      | 9               | 1160          |
| <b>6 AND 4 OR 5 NOT animal</b>  | 36229          | 104573      | 9               | 837           |
| <b>6 AND 7 OR 8</b>             | 580407         | 2128749     | 27              | 605           |
| <b>6 AND 7 OR 8 NOT animal</b>  | 445650         | 1373313     | 26              | 482           |
| <b>6 AND 5 NOT animal</b>       | 58             | 258         | 8               | 360           |
| <b>6 AND 5 AND 3 NOT animal</b> | 16             | 121         | 0               | 185           |
| <b>6 AND 9 OR 10</b>            | 179            | 1237        | -               | 75            |
| <b>6 AND 11 OR 12</b>           | 62             | 311         | -               | 9             |
| <b>6 AND 13 OR 14</b>           | 188            | 3597        | -               | 87            |
| <b>6 AND 15 OR 16 OR 17</b>     | 1911           | 234         | -               | 9             |

Através desta tabela podemos verificar que a base de dados da *B-on* foi onde se obteve um maior número de resultados. Em contrapartida, na *Cochrane* houve conjugações de termos que não tiveram qualquer tipo de resultado. Os termos utilizados para este trabalho

de revisão sistemática foram “*peri-implantitis*” (6) AND “*interleucin-1*” (5) AND “*polymorphism*” (3) NOT *animal*, uma vez que foi a conjugação de termos que obteve um número de resultados mais apropriado para realizar este trabalho.

### **3.2. Resultados da Seleção de Pesquisa**

Foi realizado um fluxograma PRISMA (**figura 1**) de forma a sistematizar a informação selecionada ao longo das diferentes fases de pesquisa. Inicialmente foram obtidos 322 artigos de todas as bases de dados. Após exclusão dos duplicados restaram 216 artigos, dos quais foram lidos os títulos e os resumos. Uma vez que 199 não se incluíam no tema desta revisão sistemática, foram excluídos, restando apenas 17. Estes foram lidos de forma integral e, por não cumprirem os critérios de inclusão e exclusão, restaram apenas oito artigos, que foram incluídos na presente revisão sistemática (García-Delaney *et al.*, 2015; Hamdy & Ebrahim, 2011; He *et al.*, 2020; Lachmann *et al.*, 2007; Laine *et al.*, 2006; Melo *et al.*, 2012; Petkovic-Curcin *et al.*, 2017; Saremi *et al.*, 2021). Contudo, apenas quatro desses artigos continham informação relevante e em comum sendo por isso o número de artigos incluídos na meta-análise (He *et al.*, 2020; Laine *et al.*, 2006; Melo *et al.*, 2012; Saremi *et al.*, 2021).



**Figura 1** – Fluxograma PRISMA relativamente aos resultados da pesquisa.

### 3.3. Síntese Qualitativa da Evidência

Através da informação obtida nos 8 artigos foram realizadas duas tabelas de revisão sistemática, de forma a sintetizar o mais relevante e a informação comparável entre os estudos.

Na **tabela 5**, podemos encontrar o autor e o ano do estudo, os critérios de inclusão e exclusão que cada autor considerou, os hábitos tabágicos da amostra e as conclusões

gerais que foram possíveis retirar de cada estudo. Em alguns artigos foi-nos também dada a informação sobre há quanto tempo é que os implantes em causa estavam em função.

Na tabela seguinte, **tabela 6**, encontra-se resumida a informação mais específica da amostra total de cada estudo, tal como o próprio tipo de estudo, a região geográfica onde foi realizado acompanhado da latitude e longitude do mesmo, a dimensão da amostra e o tipo de polimorfismo avaliado. Através da tabela é possível perceber que o polimorfismo mais estudado, quase transversalmente em todos os artigos, é o da IL-1B+3954. Também foi referida a percentagem de indivíduos do sexo masculino, de onde é possível concluir que há um predomínio de indivíduos do sexo feminino em cinco dos oito artigos. Está também indicada a média de idades, que varia entre 41 e 67 anos, e a percentagem da média do alelo mutado da amostra. Contudo, este último dado só foi possível de calcular em 4 dos 8 artigos, uma vez que os restantes não faziam referência ao número de alelos mutados na amostra. Parte destes só indicava o genótipo dos indivíduos, sem fazer referência se eram homozigóticos ou heterozigóticos para o alelo mutado, o que poderia influenciar os resultados. Foi considerada a média de idades da amostra de cada estudo uma vez que entre o grupo com PI e o de controlo não existia uma diferença de médias de idades superior a cinco anos.

**Tabela 5** – Tabela de revisão sistemática dos 8 artigos incluídos no presente estudo. ND – Não definido; PI – peri-implantite; C – controle; HS – Hemorragia à sondagem; PS – Profundidade de sondagem; PO – Perda óssea

| Artigo               | Polimorfismos avaliados                              | Critérios de inclusão                                                                                                                                                  | Critérios de exclusão                                                                                                                                                                          | Hábitos tabágicos | Tempo em função dos implantes | Conclusões gerais                                                                                                                                     |
|----------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Garcia-Delaney, 2015 | <b>IL-1A-889</b><br><b>IL-1B+3954</b><br>IL-1RN+2018 | Pacientes sistematicamente saudáveis;<br>PI – HS positivo; PO > 2mm<br>C – HS negativo; PO < 2 mm                                                                      | - Casos com dados incompletos ou com diagnóstico duvidoso                                                                                                                                      | Todos fumadores   | ≥18 meses                     | Os genótipos da IL-1 não pareceram ser bons parâmetros para avaliar a predisposição para a peri-implantite na grande maioria dos pacientes fumadores. |
| Hamdy, 2011          | <b>IL-1A-889</b><br><b>IL-1B+3954</b>                | Pacientes sistematicamente saudáveis;<br>PI – HS positivo; PS > 4mm; PO positivo                                                                                       | - Fumadores;<br>- Histórico de toma de antibióticos ou tratamento periodontal nos 6 meses antes do momento do estudo.                                                                          | Não fumadores     | ≥3 anos                       | O polimorfismo do gene da IL-1 pode ter um efeito negativo nos resultados do tratamento da peri-implantite em indivíduos com genótipo positivo.       |
| He, 2019             | <b>IL-1A-889</b><br><b>IL-1B+3954</b><br>TNα-308     | PI - PS ≥ 4 mm; HS positivo; IG positivo; PO ≥ 2 mm em comparação com o momento da colocação<br>C - Tecido peri-implantar saudável; PS < 3mm; HS negativo; PO negativo | - Fumadores;<br>- Grávidas ou a amamentar;<br>- Problemas gerais de saúde (diabetes mellitus, infecção HIV);<br>- Ingestão de quaisquer antibióticos e anti-inflamatórios nos últimos 3 meses. | Não fumadores     | ≥ 2 anos                      | Os polimorfismos genéticos IL-1A-889 ou IL-1B+3954 foram associados com o risco de peri-implantite nesta população.                                   |
| Lachmann, 2006       | <b>IL-1A-889</b><br><b>IL-1B+3954</b>                | - Saúde sistêmica em geral;<br>- Ausência de condições médicas comprometedoras do sistema imunitário.                                                                  | ND                                                                                                                                                                                             | ND                | ND                            | O polimorfismo da interleucina-1 investigado exerceu apenas pouca influência sobre a resposta imunológica crevicular peri-implantar.                  |

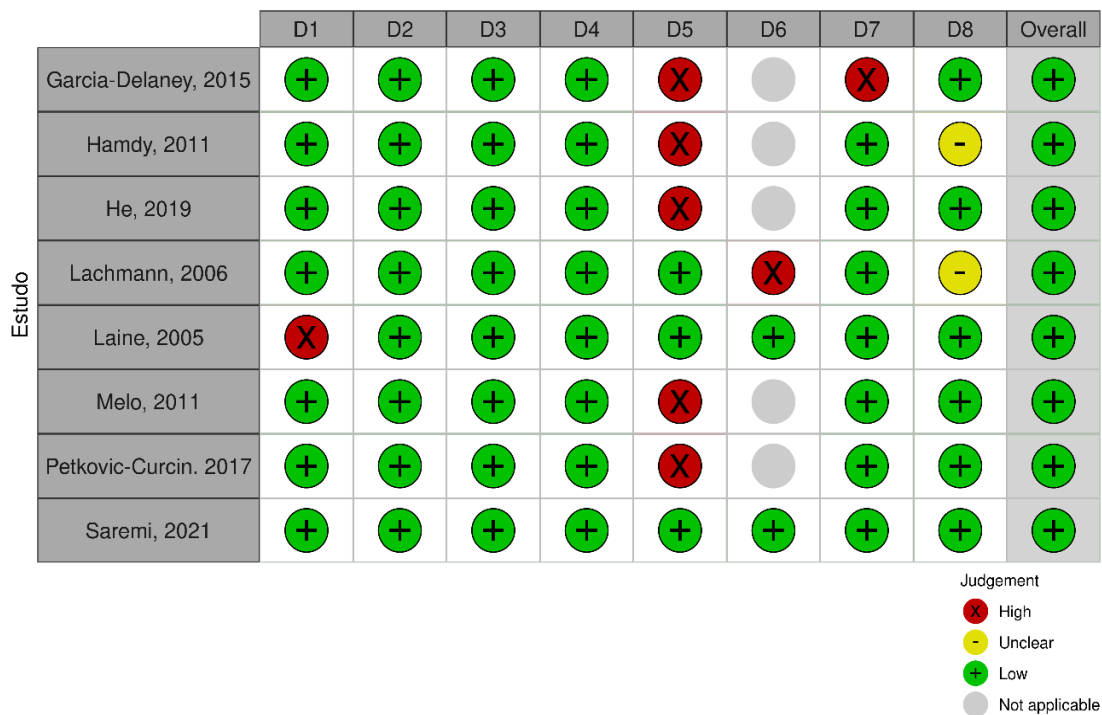
| Artigo                | Polimorfismos avaliados                                                                 | Critérios de inclusão                                                                                                                                                                  | Critérios de exclusão                                                                                                                                                                                                                                      | Hábitos tabágicos                       | Tempo em função dos implantes | Conclusões gerais                                                                                                             |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Laine, 2005           | <b>IL-1A-889</b><br><b>IL-1B+3953</b><br>IL-1B-511<br><b>IL-1RN</b>                     | ND                                                                                                                                                                                     | ND                                                                                                                                                                                                                                                         | PI - 76% fumadores<br>C - 49% fumadores | ≥2 anos                       | O polimorfismo do gene IL-1RN está associado à peri-implantite e pode representar um fator de risco para a mesma.             |
| Melo, 2011            | <b>IL-1B+3954</b><br><b>IL-1B-511</b><br>IL-6-174                                       | - Sem historial médico de doença crónica;<br>- Sem historial de terapia antibiótica ou uso de medicação anti-inflamatória esteroide ou não-esteroide nos 6 meses anteriores ao estudo. | - Fumadores;<br>- Grávidas ou a amamentar;<br>- Periodontite.                                                                                                                                                                                              | Não fumadores                           | ≥1 ano                        | Não houve influência do polimorfismo no gene IL1B +3954 e IL-1B-511 na doença peri-implantar.                                 |
| Petkovic-Curcin, 2017 | IL-6-174<br>IL-10-1082<br>TNF- $\alpha$ -308<br>CD14-159<br><b>IL-1Ra</b>               | PI - PS $\geq$ 4 mm, HS positivo, IG e IP positivos; PO positiva<br>C - Tecido periodontal saudável, HS negativo, PS < 4 mm, PO negativo                                               | ND                                                                                                                                                                                                                                                         | C - 42% fumadores<br>PI - 71% fumadores | ≥2 anos                       | O estudo concluiu que fumadores e portadores do gene TNF $\alpha$ -308 têm um risco acrescido de desenvolver peri-implantite. |
| Saremi, 2021          | <b>IL-1B+3954</b><br>IL-10-819<br>IL-10-592<br>TNF- $\alpha$ -308<br>TNF- $\alpha$ -857 | - Sem história de periodontite<br>PI - PS > 5 mm; HS positivo com ou sem supuração; PO $\geq$ 2 mm<br>C - PS < 4 mm; PO negativo                                                       | - Doenças bucais e periodontais (exceto cárie),<br>- Tratamento ortodôntico atual;<br>- História de doenças sistêmicas ou qualquer complicação que comprometa o sistema imunológico (diabetes, HIV, hepatite, quimioterapia);<br>- Grávidas ou a amamentar | ND                                      | ≥1 ano                        | Existe uma associação significativa entre o polimorfismo genético do IL-1B+3954 e a peri-implantite.                          |

**Tabela 6** – Tabela de revisão sistemática relativa às características da amostra dos diferentes artigos. \* Neste artigo está representada, exceccionalmente, a mediana da idade da amostra. ND – Não definido; M – masculino; F – feminino

| Artigo                | Tipo de estudo | Região geográfica | Latitude; longitude (graus) | Dimensão amostral                      | M/F (%) | Média de idades da amostra | % média do alelo mutado |
|-----------------------|----------------|-------------------|-----------------------------|----------------------------------------|---------|----------------------------|-------------------------|
| Garcia-Delaney, 2015  | Case-control   | Espanha           | 32.363890; -86.298190       | Total: 54<br>PI: 27<br>Controlo: 27    | 37/63   | 53                         | ND                      |
| Hamdy, 2011           | Case-control   | Egito             | -35.052770; 147.349560      | Total: 50<br>PI: 25<br>Controlo: 25    | 76/24   | 41                         | ND                      |
| He, 2019              | Case-control   | China             | 29.894920; -97.677800       | Total: 318<br>PI: 144<br>Controlo: 174 | 57/43   | 45                         | 25.65                   |
| Lachmann, 2006        | Case-control   | Alemanha          | -13.848923; -171.751145     | Total: 29<br>PI: 11<br>Controlo: 18    | 34/66   | 66                         | ND                      |
| Laine, 2005           | Case-control   | Suécia            | 55.702888; 13.194710        | Total: 120<br>PI: 71<br>Controlo: 49   | 39/61   | 67                         | 29.45                   |
| Melo, 2011            | Case-control   | Brasil            | 17.433660; 78.339010        | Total: 47<br>PI: 16<br>Controlo: 31    | 34/66   | 46                         | 33.22                   |
| Petkovic-Curcin, 2017 | Case-control   | Sérvia            | 40.772770; -111.839100      | Total: 98<br>PI: 34<br>Controlo: 64    | 71/29   | 58*                        | ND                      |
| Saremi, 2021          | Case-control   | Irão              | 32.331050; -90.170660       | Total: 139<br>PI: 50<br>Controlo: 89   | 49/51   | 41                         | 12                      |

### 3.4. Resultados da Avaliação do Risco de Enviesamento

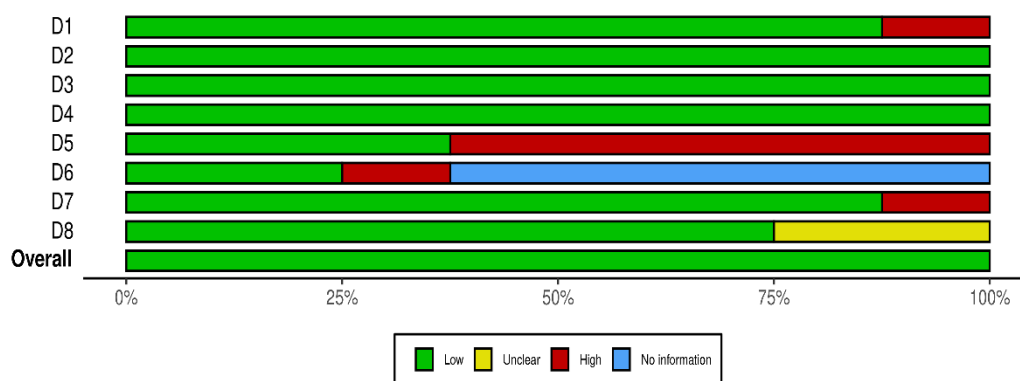
Para saber qual o risco de enviesamento dos artigos, através do preenchimento da *checklist* do JBI, foi obtido um gráfico do tipo *Traffic Plot* (**figura 2**), obtido através do programa Robvis (Wallace *et al.*, 2012), onde é possível observar claramente o risco de enviesamento de cada artigo selecionado para esta revisão sistemática, assim como um gráfico de barras (**figura 3**).



**Figura 2** – *Traffic Plot* para ponderação do risco de enviesamento.

Ao analisar esta figura é possível observar que nenhum dos artigos tem três ou mais sinais vermelhos, o que significa que foram todos incluídos no presente estudo uma vez que não se considerou que apresentassem um risco de enviesamento elevado.

Na figura abaixo é facilmente perceptível a percentagem de cada resposta “low”, “high”, “unclear” ou “no information” para cada domínio, que correspondem respetivamente a “sim”, “não”, “indefinido” e “sem informação”.



**Figura 3** – Gráfico de barras representativo das percentagens de cada resposta para cada domínio.

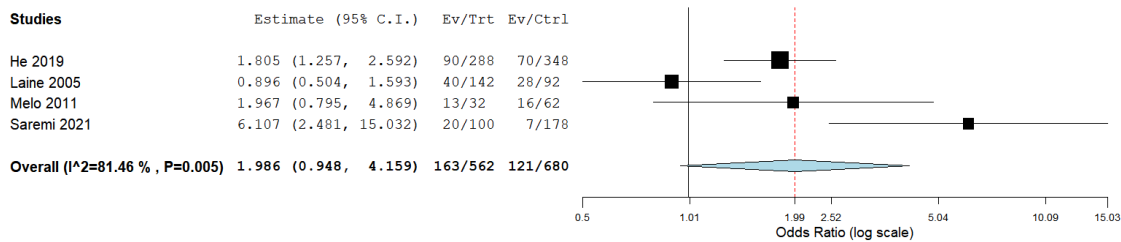
### 3.5. Análise Descritiva

Para a realização da meta-análise só foram utilizados 4 artigos, tal como explicado anteriormente. Contudo, devido à falta de informação e aos diferentes tipos de polimorfismos analisados por cada artigo, só nos foi possível realizar o estudo meta-analítico para o polimorfismo da IL-1B+3954, que era o único polimorfismo comum nos artigos previamente selecionados e que continha informação sobre a quantidade de alelo mutado.

Foi realizada então uma meta-análise de efeitos randomizados, onde é considerado que cada estudo teve em conta uma determinada população e essa população que é suficientemente diferente das outras populações amostradas apresenta um valor de risco diferente. Contudo há um valor de risco médio global das populações. Esse valor de risco médio global, 95% das vezes, deverá estar dentro do intervalo de confiança final obtido na meta-análise.

Na **figura 4** está representada a meta-análise de OR como *forest plot*. Neste é ilustrado graficamente os valores de OR extraídos de cada estudo. Este gráfico faz uma análise de heterogeneidade que é expressa na forma de  $I^2$ , em %, e apresenta o valor médio dos OR e respetiva incerteza na forma de intervalo de confiança de 95%. À esquerda estão indicados os autores e o ano dos estudos incluídos, seguidos pelos valores analíticos

obtidos correspondentes. O centro do losango indica o valor médio desta meta-análise, enquanto que a linha vermelha é uma extensão desse valor médio e os quadrados pretos representam os *OR* de cada artigo. A área que cada quadrado ocupa no gráfico indica o peso que cada estudo contribuiu para esta meta-análise.

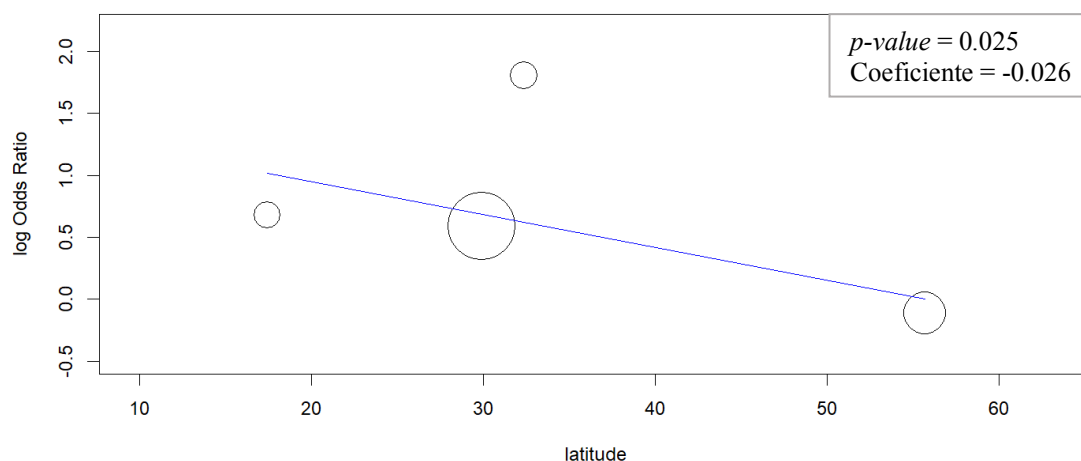


**Figura 4** – *Florest Plot* meta-analítico dos diferentes estudos.

O *odds ratio* destes estudos é de 1.986, o que significa que este polimorfismo aumenta em quase duas vezes o risco dos portadores do alelo mutado terem peri-implantite, em relação ao grupo controlo que não tem este polimorfismo (IL-1B+3954).

O  $I^2$  neste caso é bastante elevado, o que nos pode indicar que os autores não estão em concordância com os resultados que apresentam.

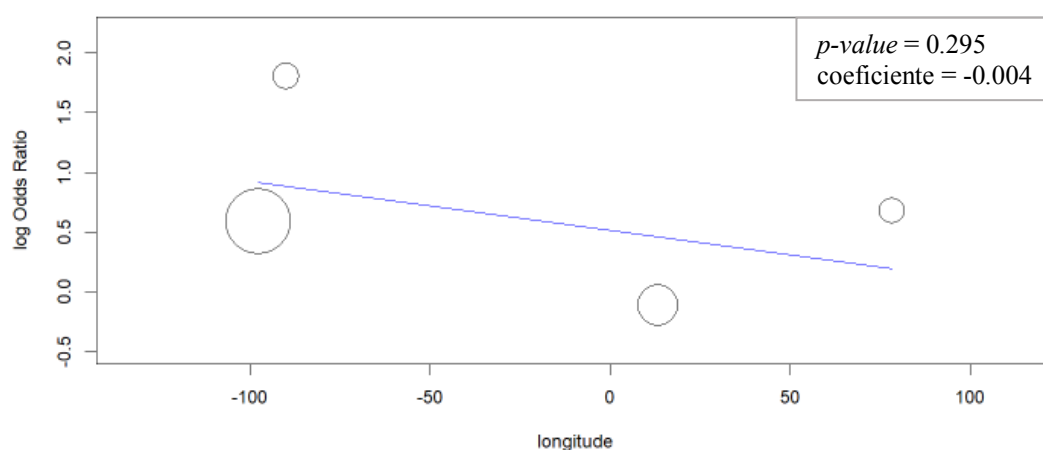
Relativamente às meta-regressões, em todas elas temos uma limitação, uma vez que são apenas 4 pontos representados nos gráficos, visto só terem sido analisados 4 artigos. Há, portanto, uma limitação para podermos extrapolar esta tendência para outras populações ou outras regiões geográficas. Recomendam-se por isso mais estudos de forma a confirmar esta tendência.



**Figura 5** – Meta-regressão do logaritmo *OR* para o polimorfismo da IL-1B+3954 em função da co-variável latitude.

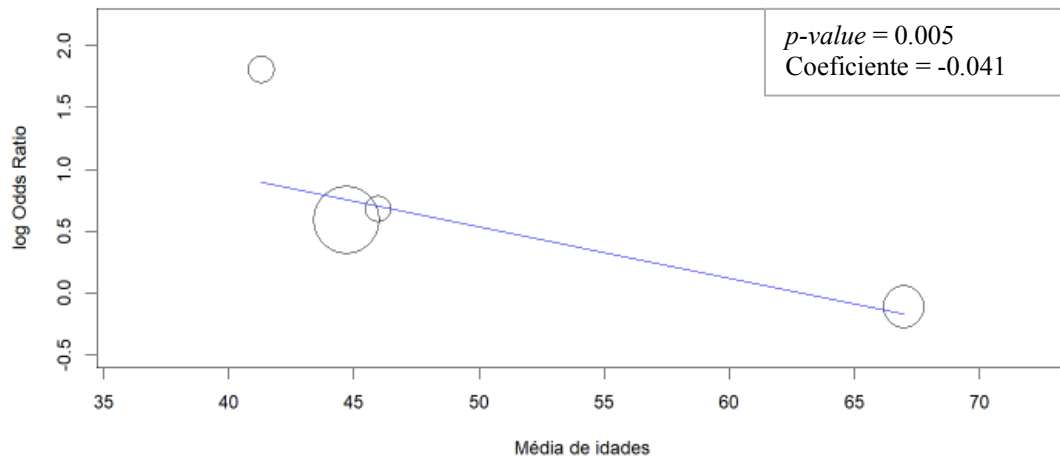
O tamanho dos círculos em todas as figuras representa o peso que esse artigo contribuiu para a média.

Uma vez que o logaritmo do *OR* é proporcional ao *OR*, com um coeficiente negativo, à medida que aumenta a latitude, há uma tendência para diminuição do *OR*, e neste caso a tendência é estatisticamente suportada/significativa visto ter sido obtido um *p-value* de 0,025, e, como é um valor inferior a 0,05 é considerado estatisticamente significativo.



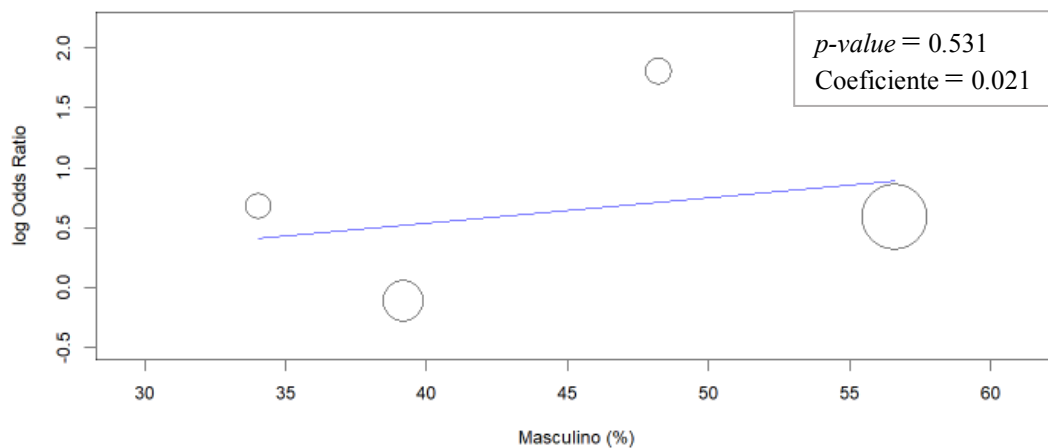
**Figura 6** – Meta-regressão do logaritmo *OR* para o polimorfismo da IL-1B+3954 em função da co-variável longitude.

O resultado do teste estatístico ao coeficiente nesta meta-regressão relativa à latitude tem um valor de  $p=0.295$ . Uma vez que este valor é superior a 0.05, este não é estatisticamente significativo.



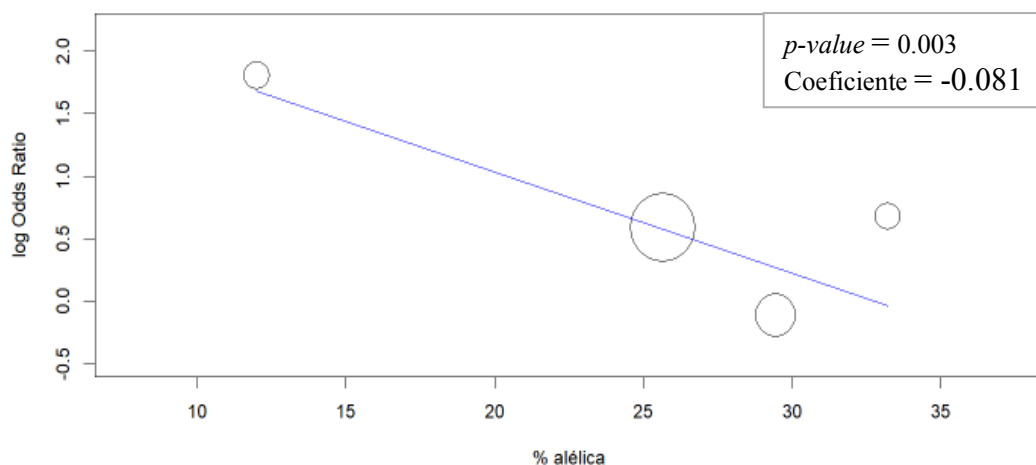
**Figura 7** – Meta-regressão do logaritmo *OR* para o polimorfismo da IL-1B+3954 em função da co-variável média de idades.

Relativamente à média de idades, o  $p\text{-value}$  nesta meta-regressão tem um valor de 0.005. Sendo este um valor inferior a 0.05, este é estatisticamente significativo.



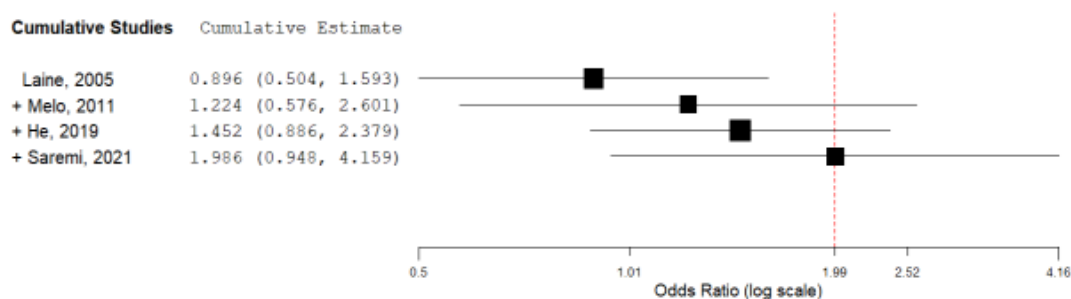
**Figura 8** – Meta-regressão do logaritmo *OR* para o polimorfismo da IL-1B+3954 em função da co-variável percentagem de indivíduos do sexo masculino.

Da **figura 8**, analisando a meta-regressão é possível concluir que, à medida que a proporção de indivíduos do sexo masculino aumenta, há um aumento do *odds ratio*, logo há um aumento do risco. Contudo não é estatisticamente significativo porque o *p value* é superior a 0.05.



**Figura 9** – Meta-regressão do logaritmo *OR* para o polimorfismo da IL-1B+3954 em função da co-variável percentagem do alelo mutado da amostra.

Nesta meta-regressão podemos ver que, à medida que a percentagem do alelo mutado aumenta, o *OR* diminui. É necessário ter em conta que o valor do alelo mutado corresponde a toda a amostra, quer aos doentes de controlo como aos doentes com peri-implantite.



**Figura 10** – *Florest Plot* da meta-análise cumulativa.

Através da interpretação desta meta-análise conseguimos analisar a perspetiva histórica do artigo mais antigo para o mais recente. A partir do gráfico concluímos que, com estas sucessivas avaliações, há um incremento do risco de portadores do gene IL-1B+3954 terem peri-implantite, quando comparados com o grupo controlo, e esse risco tem vindo a aumentar ao longo dos anos.

#### IV. DISCUSSÃO

Este trabalho teve como objetivo verificar se há uma associação entre os polimorfismos dos genes IL-1A, IL-1B e IL-1RN e a peri-implantite. É um tema relevante uma vez que, se for confirmada esta associação, é possível identificar os pacientes que possuam esse polimorfismo e pode ser ajustada a abordagem do médico de forma a prevenir o aparecimento dessa doença, considerada um problema de saúde pública.

Após uma pesquisa sistemática, que se encontra descrita no fluxograma da **figura 1**, foram obtidos 8 artigos para realização da presente revisão sistemática (García-Delaney *et al.*, 2015, Hamdy & Ebrahim, 2011, He *et al.*, 2020, Lachmann *et al.*, 2007, Laine *et al.*, 2006, Melo *et al.*, 2012, Petkovic-Curcin *et al.*, 2017, Saremi *et al.*, 2021).

Na **tabela 5** é possível ver as conclusões gerais de cada um dos 8 artigos. 4 deles concluíram que efetivamente indivíduos com o polimorfismo do gene da IL-1 apresentavam um risco mais elevado para o desenvolvimento de peri-implantite (García-Delaney *et al.*, 2015, He *et al.*, 2020, Laine *et al.*, 2006; Saremi *et al.*, 2021). Estes resultados estão de acordo com o que é encontrado na literatura noutras revisões sistemáticas (Dereka *et al.*, 2012, Liao *et al.*, 2014). Contudo, em duas revisões sistemáticas prévias não foi possível fazer esta associação (Fourmoussis & Vlachos, 2019; Huynh-Ba *et al.*, 2008) Esta diferença de resultados pode ser explicada pelo facto de em algumas dessas revisões terem sido incluídos artigos em que foi considerada peri-implantite em situações de falha do implante, ou situações de perda óssea. Por outro lado, se as revisões incluírem grupos étnicos distintos, é expectável que se obtenham frequências alélicas diferentes referentes a estes polimorfismos, e logo diferente é o impacto dessas variações genéticas na peri-implantite.

Para a meta-análise só foi possível incluir 4 artigos (He *et al.*, 2020, Laine *et al.*, 2006, Melo *et al.*, 2012, Saremi *et al.*, 2021) uma vez que, de forma a se obter um resultado mais real sobre a verdadeira influência do polimorfismo, foram avaliadas as frequências alélicas, sendo os restantes estudos excluídos pois só continham a informação do genótipo. Uma vez que estes poderiam ser homozigóticos ou heterozigóticos, não foi possível determinar a frequência alélica.

Com os dados da meta-análise obtidos verificou-se que com o aumento da latitude, o aumento da idade e aumento da percentagem alélica do alelo mutado ocorreu uma

diminuição do risco de peri-implantite, de uma forma significativa, uma vez que todos eles apresentaram um *p-value* inferior a 0,05.

Atualmente só existe uma meta-análise acerca deste tema. Nesta, as conclusões dos autores foram bastante semelhantes às do presente estudo, onde se verificou que o genótipo composto da IL-1A-889 e IL-1B+3954 estava associado com um risco aumentado de peri-implantite (OR 2.34, 95 % CI 1.03–5.33). No presente estudo verificou-se que indivíduos que possuíam o polimorfismo no gene IL-1 B+3954 apresentavam um risco quase duas vezes superior de desenvolver peri-implantite (OR 1,986) Contudo, tal como no presente estudo, verificou-se um menor risco nos pacientes Europeus (maior latitude) (OR 1.65,), onde a significância desse risco foi considerada *borderline* (Liao *et al.*, 2014).

Relativamente às meta-regressões, houve uma limitação para ser possível extrapolar esta tendência para outras populações ou outras regiões geográficas visto só nos ter sido possível avaliar 4 artigos. Recomendam-se por isso mais estudos de forma a confirmar esta tendência.

Relativamente à meta-análise cumulativa conseguimos verificar que há um incremento do risco de portadores do gene IL-1B+3954 terem peri-implantite, quando comparados com o grupo controlo, e esse risco tem vindo a aumentar ao longo dos anos. Isso poderá dever-se à definição de peri-implantite, que atualmente se baseia em critérios de diagnóstico mais precisos, conduzindo a uma definição não só mais criteriosa como mais precisa.

Na realização deste trabalho verificaram-se algumas limitações. Por exemplo, nem todos os artigos apresentavam informação acerca do período de follow-up, os critérios de inclusão e exclusão não eram semelhantes entre os vários artigos e houve parâmetros que alguns artigos avaliavam enquanto que outros não. Para além disso houve também fatores considerados de confusão, tal como a idade, o sexo e a etnia, que não eram analisados de igual forma em todos os estudos. Estes fatores contribuíram para a heterogenia obtida neste trabalho.

Desse modo, não foi possível avaliar a influência de determinados parâmetros na doença, como é o caso da amostra ser fumadora ou não. Uma vez que este é um fator que já

mostrou ter influência no risco de o doente vir a ter peri-implantite (Schwarz *et al.*, 2018), foi uma limitação na realização deste trabalho.

A própria definição de peri-implantite não foi igual em todos os estudos, não existindo na altura da realização de alguns deles uma classificação das doenças periodontais e peri-implantares, feita pela Academia Americana de Periodontologia e pela Federação Europeia de Periodontologia, como existe desde 2018. Outra limitação é o facto de que alguns dos artigos referiam apenas o genótipo dos indivíduos e neste estudo foi estudado o alelo, uma vez que é mais específico. Por outro lado, alguns estudos apresentavam amostras pequenas e o número de estudos acerca deste tema é consideravelmente limitado.



## **V. CONCLUSÃO**

Deste trabalho é possível concluir que, até ao momento não existem ainda estudos com uma dimensão amostral adequada nem estudos suficientes, para chegarmos a conclusões robustas acerca da influência dos polimorfismos da Interleucina 1 e do antagonista do recetor da interleucina 1 no desenvolvimento da peri-implantite. Contudo, a evidência científica até ao momento evidencia que parece existir uma possível influência destes polimorfismos no desenvolvimento da doença.

Relativamente à meta-análise efetuada observou-se que os indivíduos portadores do polimorfismo no gene da IL-1B + 3954 apresentam um maior risco (OR = 1,986) para o desenvolvimento da peri-implantite.

Contudo, há uma necessidade da realização de mais estudos, com amostras maiores e em diferentes grupos étnicos, para aumentar a evidência científica acerca do possível papel destes polimorfismos no desenvolvimento da peri-implantite.



## VI. BIBLIOGRAFIA

Algraftree, H., Borumandi, F., & Cascarini, L. (2012). Peri-implantitis. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 50(8), 689–694. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2011.11.020>

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* (pp. 1–15). Intech Open. <https://doi.org/10.5772/intechopen.88063>

Andreiotelli, M., Koutayas, S.-O., Madianos, P. N., & Strub, J.-R. (2008). Relationship between interleukin-1 genotype and peri-implantitis: A literature review. *Quintessence International*, 39(4), 289–298.

Arend W. P. (2002). The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 13(4-5), 323–340. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(02\)00020-5](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(02)00020-5)

Atieh, M. A., Alsabeeha, N. H., Faggion, C. M., Jr, & Duncan, W. J. (2013). The frequency of peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, 84(11), 1586–1598. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120592>

Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., Chen, S., Cochran, D., Derks, J., Figuero, E., Hämmerle, C., Heitz-Mayfield, L., Huynh-Ba, G., Iacono, V., Koo, K. T., Lambert, F., McCauley, L., Quirynen, M., Renvert, S., Salvi, G. E., ... Zitzmann, N. (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. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20), S286–S291. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12957>

Berglundh, T., Jepsen, S., Stadlinger, B., & Terheyden, H. (2019). Peri-implantitis and its prevention. *Clinical Oral Implants Research*, 30(2), 150–155. <https://doi.org/10.1111/clr.13401>

Casado, P. L., Canullo, L., De Almeida Filardy, A., Granjeiro, J. M., Barboza, E. P., & Leite Duarte, M. E. (2013). Interleukins 1 $\beta$  and 10 expressions in the periimplant crevicular fluid from patients with untreated periimplant disease. *Implant Dentistry*, 22(2), 143–150. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3182818792>

Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20), S1–S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>

Chen, X., & Zhao, Y. (2019). Genetic involvement in dental implant failure: Association with polymorphisms of genes modulating inflammatory responses and bone metabolism. *Journal of Oral Implantology*, 45(4), 318–326. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-18-00212>

Cosgarea, R., Sculean, A., Shibli, J. A., & Salvi, G. E. (2019). Prevalence of peri-implant diseases - A critical review on the current evidence. *Brazilian Oral Research*, 33(Suppl 1), e063. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0063>

Deeks, J.J., Higgins, J.P.T., & Altman, D.G. (2021). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In J.P.T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V.A. Welch (Eds.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.2*. Cochrane. [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)

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>

Derks, J., Schaller, D., Håkansson, J., Wennström, J. L., Tomasi, C., & Berglundh, T. (2016a). Effectiveness of implant therapy analyzed in a swedish population:

Prevalence of peri-implantitis. *Journal of Dental Research*, 95(1), 43–49. <https://doi.org/10.1177/0022034515608832>

Derks, J., Schaller, D., Håkansson, J., Wennström, J. L., Tomasi, C., & Berglundh, T. (2016b). Peri-implantitis - Onset and pattern of progression. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(4), 383–388. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12535>

Elani, H. W., Starr, J. R., Da Silva, J. D., & Gallucci, G. O. (2018). Trends in dental implant use in the U.S., 1999-2016, and projections to 2026. *Journal of Dental Research*, 97(13), 1424–1430. <https://doi.org/10.1177/0022034518792567>

Ferreira, S. B., Jr, Trombone, A. P., Repeke, C. E., Cardoso, C. R., Martins, W., Jr, Santos, C. F., Trevilatto, P. C., Avila-Campos, M. J., Campanelli, A. P., Silva, J. S., & Garlet, G. P. (2008). An interleukin-1beta (IL-1beta) single-nucleotide polymorphism at position 3954 and red complex periodontopathogens independently and additively modulate the levels of IL-1beta in diseased periodontal tissues. *Infection and Immunity*, 76(8), 3725–3734. <https://doi.org/10.1128/IAI.00546-08>

Fourmoussis, I., & Vlachos, M. (2019). Genetic risk factors for the development of periimplantitis. *Implant Dentistry*, 28(2), 103–114. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000874>

Frizzera, F., Oliveira, G., Shibli, J. A., Moraes, K. C., Marcantonio, E. B., & Marcantonio Junior, E. (2019). Treatment of peri-implant soft tissue defects: A narrative review. *Brazilian Oral Research*, 33(Suppl 1), e073. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0073>

García-Delaney, C., Sánchez-Garcés, M. Á., Figueiredo, R., Sánchez-Torres, A., & Gay-Escoda, C. (2015). Clinical significance of interleukin-1 genotype in smoking patients as a predictor of peri-implantitis: A case-control study. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 20(6), e737–e743. <https://doi.org/10.4317/medoral.20655>

Ghassib, I., Chen, Z., Zhu, J., & Wang, H. L. (2019). Use of IL-1  $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , and MMP-8 biomarkers to distinguish peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 21(1), 190–207. <https://doi.org/10.1111/cid.12694>

Hamdy, A. A., & Ebrahim, M. A. (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- $\alpha$ , IL-1A, and IL-1B polymorphisms with peri-implantitis in a chinese non-smoking population. *Clinical Oral Investigations*, 24(2), 693–699. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02968-z>

Heitz-Mayfield, L. J. A. (2008). Peri-implant diseases: Diagnosis and risk indicators. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(Suppl 8), 292–304. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01275.x>

Higgins, J.P.T., Savović J., Page M. J., Elbers R. G., & Sterne J.A.C. (2021). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In J.P.T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V.A. Welch (Eds.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 6.2. Cochrane. [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)

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>

Jepsen, S., Berglundh, T., Genco, R., Aass, A. M., Demirel, K., Derks, J., Figuero, E., Giovannoli, J. L., Goldstein, M., Lambert, F., Ortiz-Vigon, A., Polyzois, I., Salvi, G. E., Schwarz, F., Serino, G., Tomasi, C., & Zitzmann, N. U. (2015). Primary

prevention of peri-implantitis: Managing peri-implant mucositis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42 (Suppl 16), S152–S157. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12369>

Jivraj, S., & Chee, W. (2006). Rationale for dental implants. *British Dental Journal*, 200(12), 661–665. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4813718>

Jofre, J., Castiglioni, X., & Lobos, C. A. (2013). Influence of minimally invasive implant-retained overdenture on patients' quality of life: A randomized clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 24(10), 1173–1177. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02529.x>

Jung, R. E., Zembic, A., Pjetursson, B. E., Zwahlen, M., & Thoma, D. S. (2012). Systematic review of the survival rate and the incidence of biological, technical, and aesthetic complications of single crowns on implants reported in longitudinal studies with a mean follow-up of 5 years. *Clinical Oral Implants Research*, 23 (Suppl 6), 2–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02547.x>

Kinane, D. F., & Hart, T. C. (2003). Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*, 14(6), 430–449. <https://doi.org/10.1177/154411130301400605>

Kornman, K. S., Crane, A., Wang, H. Y., di Giovine, F. S., Newman, M. G., Pirk, F. W., Wilson, T. G., Jr, Higginbottom, F. L., & Duff, G. W. (1997). The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(1), 72–77. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1997.tb01187.x>

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-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 18(2), 212–223. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2006.01322.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>

Lang, N. P., Berglundh, T., & Working Group 4 of Seventh European Workshop on Periodontology (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>

Lefebvre, C., Glanville, J., Briscoe, S., Littlewood, A., Marshall, C., Metzendorf, M-I, Noel-Storr, A., Rader, T., Shokraneh, F., Thomas, J., & Wieland, L.S. Chapter 4: Searching for and selecting studies. In J.P.T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V.A. Welch (Eds.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.2.* Cochrane. [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)

Liao, J., Li, C., Wang, Y., Ten, M., 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>

Lindroth, A. M., & Park, Y. J. (2013). Epigenetic biomarkers: A step forward for understanding periodontitis. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 43(3), 111–120. <https://doi.org/10.5051/jpis.2013.43.3.111>

Masamatti, S. S., Kumar, A., Baron, T. K., Mehta, D. S., & Bhat, K. (2012). Evaluation of interleukin -1B (+3954) gene polymorphism in patients with chronic and aggressive periodontitis: A genetic association study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 3(2), 144–149. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.96815>

McGuinness, L.A., Higgins, J.P.T. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth.* 2020; 1-7. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>

Melo, R. F., Lopes, B. M. V., Shibli, J. A., Junior, E. M., Marcantonio, R. A. C., & Galli, G. M. T. (2012). Interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 expression and gene polymorphisms in subjects with peri-implant disease. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 14(6), 905–914. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2010.00325.x>

Meza Maurício, J., Miranda, T. S., Almeida, M. L., Silva, H. D., Figueiredo, L. C., & Duarte, P. M. (2019). An umbrella review on the effects of diabetes on implant failure and peri-implant diseases. *Brazilian Oral Research*, 33(Suppl 1), e070. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0070>

Mombelli, A., van Oosten, M. A., Schurch, E., Jr, & Land, N. P. (1987). The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiology and Immunology*, 2(4), 145–151. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302x.1987.tb00298.x>

Moola, S., Munn, Z., Tufanaru, C., Aromataris, E., Sears, K., Sfetcu, R., Currie, M., Qureshi, R., Mattis, P., Lisy, K., & Mu, P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In E. Aromataris & Z. Munn (Eds.), *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*. The Joanna Briggs Institute, 2017. Available from <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>

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>

Retamal-Valdes, B., Formiga, M. C., Almeida, M. L., Fritoli, A., Figueiredo, K. A., Westphal, M., Gomes, P., & Feres, M. (2019). Does subgingival bacterial

colonization differ between implants and teeth? A systematic review. *Brazilian Oral Research*, 33(Suppl 1), e064. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0064>

Rinke, S., Ohl, S., Ziebolz, D., Lange, K., & Eickholz, P. (2011). Prevalence of periimplant disease in partially edentulous patients: A practice-based cross-sectional study. *Clinical Oral Implants Research*, 22(8), 826–833. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.02061.x>

Rodrigo-Gómez D, Oteo-Calatayud A, Alonso-Rosado A, Bascones- Martinez A. (2007). El papel de la genética en la aparición y desarrollo de la periodontitis. I: Evidencias científicas de la asociación entre periodontitis y genética. *Avances en Periodoncia Implantología Oral*, 19(2), 71-83. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-65852007000300002&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852007000300002&lng=es&tlng=es).

Rösing, C. K., Fiorini, T., Haas, A. N., Muniz, F., Oppermann, R. V., & Susin, C. (2019). The impact of maintenance on peri-implant health. *Brazilian Oral Research*, 33(Suppl 1), e074. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0074>

Sampaio-fernandes, M., Cristina, P., Cristina, A., & Helena, M. (2015). IL1RN gene polymorphism in a portuguese population with implant-supported overdentures – An observational study. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 56(4), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2015.09.003>

Saremi, L., Shafizadeh, M., Esmailzadeh, E., Ghaffari, M. E., Mahdavi, M. H., Amid, R., & Kadkhodazadeh, M. (2021). Assessment of IL-10, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  gene polymorphisms in patients with peri-implantitis and healthy controls. *Molecular Biology Reports*, 48(3), 2285–2290. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06253-9>

Schünemann, H.J., Vist, G.E., Higgins, J.P.T., Santesso, N., Deeks, J.J., Glasziou, P., Akl, E.A., & Guyatt, G.H. Chapter 15: Interpreting results and drawing conclusions. In J.P.T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V.A. Welch (Eds.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 6.2. Cochrane. [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)

Schwarz, F., Derks, J., Monje, A., & Wang, H. L. (2018). Peri-implantitis. *Journal of Periodontology*, 89 (Suppl 1), S267–S290. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0350>

Simonis, P., Dufour, T., & Tenenbaum, H. (2010). Long-term implant survival and success: a 10-16-year follow-up of non-submerged dental implants. *Clinical Oral Implants Research*, 21(7), 772–777. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01912.x>

Sterne, J., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H. Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., McAleenan, A., ... Higgins, J. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366, l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>

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>

Tonetti, M. S., Jepsen, S., Jin, L., & Otomo-Corgel, J. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(5), 456–462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>

Vaz, P., Gallas, M. M., Braga, A. C., Sampaio-Fernandes, J. C., Felino, A., & Tavares, P. (2012). IL1 gene polymorphisms and unsuccessful dental implants. *Clinical Oral Implants Research*, 23(12), 1404–1413. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02322.x>

Wallace, B. C., Dahabreh, I. J., Trikalinos, T. A., Lau, J., Trow, P., & Schmid, C. H. (2012). Closing the gap between methodologists and end-users: R as a computational back-end. *Journal of Statistical Software*, 49(5), 1–15. <https://doi.org/10.18637/jss.v049.i05>

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>

## ANEXOS

**Tabela 1A.** Domínios avaliados na *Checklist* do JBI

| <i>Domínio</i> |                                                                          |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 1              | Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?           |
| 2              | Were the study subjects and the setting described in detail?             |
| 3              | Was the exposure measured in a valid and reliable way?                   |
| 4              | Were objective, standard criteria used for measurement of the condition? |
| 5              | Were confounding factors identified?                                     |
| 6              | Were strategies to deal with confounding factors stated?                 |
| 7              | Were the outcomes measured in a valid and reliable way?                  |
| 8              | Was appropriate statistical analysis used?                               |