

Faculdade Sete Lagoas - FACSETE

Laercio Oprini Miranda

**FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO PACIENTE ASSOCIADOS À PERI-
IMPLANTITE**

Sete Lagoas

2019

Laercio Oprini Miranda

**FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO PACIENTE ASSOCIADOS À PERI-
IMPLANTITE**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização Lato Sensu do Instituto Rosivaldo Moreira, como requisito parcial para conclusão do curso de Implantodontia.

Orientador: Prof. Dr. Rosivaldo Moreira Jr.

Coorientador: Prof. Kelton José Silva Gonçalves

Monografia intitulada “**Fatores de risco relacionados ao paciente associados à peri-implantite**” de autoria da aluno **Laercio Oprini Miranda**.

Aprovada em ____/____/____ pela banca constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Goiânia, 26 de outubro 2019

Faculdade Seta Lagoas - FACSETE

Rua Ítalo Pontelo 50 – 35.700-170 _ Set Lagoas, MG

Telefone (31) 3773 3268 - www.facsete.edu.br

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Laércio e Neide pelo amor, incentivo, ensinamentos e apoio incondicional. À minha irmã Mônica e namorada Luiza, pelo carinho e amor de todo dia junto a determinação e vontade de vencer na vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por colocar pessoas certas e especiais na minha vida. Pela sabedoria, força e amparo.

Aos meus pais novamente Laércio e Neide que me proporcionaram uma vida digna, onde eu pudesse crescer, acreditando que tudo é possível, desde que sejamos honestos, íntegros e de caráter e tendo a convicção de que desistir nunca seja uma ação contínua em nossas vidas; que sonhar e concretizar os sonhos só dependerá da nossa vontade. Em especial, agradeço minha mãe por ser um exemplo de vida, guerreira e batalhadora; que me mostra sempre os melhores caminhos, que me dá os conselhos certos, que me ensina a ser sensato e que diariamente me faz perceber quão abençoado e privilegiado eu sou.

Ao amigo e meu orientador prof. Dr. Rosivaldo Moreira Jr., a quem dedico admiração, gratidão e respeito; quem me ensinou os primeiros passos da implantodontia. Pela influência, direcionamento, amizade, apoio e eterna paciência. E por compartilhar comigo seu tempo e conhecimento.

Ao amigo querido e coorientador Prof. Kelton José Silva Gonçalves a quem tenho grande admiração e apreço, no qual se tornou praticamente um irmão. Sempre disposto a me ajudar com paciência e entusiasmo. Me ensinou coisas da vida e compartilhou muitos conhecimentos na pós-graduação

Ao amigo Lívio Santos meu parceiro nas aulas práticas de cirurgia, pessoa única, com coração imenso no qual me ajudou muito na pós graduação! Por todos os momentos de aprendizados que passamos juntos.

Aos amigos da pós graduação pelos momentos de diversão, alegria, risos e descontração.

MUITO OBRIGADO!

EPÍGRAFE

“Passarinho quando aprende a voar, sabe mais sobre coragem, que de vôo!”

(Autor Desconhecido)

RESUMO

O aumento da demanda por tratamento com implantes é atribuível a fins reabilitadores em pacientes totalmente e/ou parcialmente desdentados, para substituição de um único dente, baixo desempenho de próteses convencionais e maior expectativas dos pacientes. Entretanto, a manutenção a longo prazo da osseointegração é dependente da preservação saudável dos tecidos marginais peri-implantares. As doenças peri-implantares são classificadas como: mucosite peri-implantar e peri-implantite, sendo ambas descritas como doenças infecciosas. Clinicamente, a peri-implantite é caracterizada e diagnosticada pela presença de vermelhidão e edema da mucosa, sangramento e/ou supuração à sondagem, aprofundamento das bolsas adjacentes aos implantes ($>4\text{mm}$), recessão da mucosa e perda de suporte ósseo ao redor do implante ($\geq 2\text{ mm}$). Existem alguns fatores a nível do paciente que podem influenciar o desenvolvimento e instalação da peri-implantite. Assim, o objetivo desta monografia foi realizar uma revisão da literatura para identificar e descrever os potenciais fatores de risco relacionados ao paciente e que estão associados ao desenvolvimento das doenças peri-implantares, principalmente a peri-implantite. Os principais fatores de riscos citados foram: histórico prévio de periodontite; tabagismo; má higiene oral; doenças sistêmicas, com enfoque no Diabetes Mellitus; alcoolismo; traços genéticos e quantidade de mucosa queratinizada. Foi demonstrado que apesar da grande quantidade de estudos disponível na literatura, e do esforço dos pesquisadores para descobrir qual seria a causa mais plausível para o acometimento da peri-implantite, ainda não foi possível afirmar definitivamente qual a contribuição que cada um desses fatores de risco apresenta, já que a etiologia desta patologia é de natureza multifatorial. Pode-se concluir que os estudos citados na presente revisão elucidam ainda mais a necessidade de investigações longitudinais sobre as variáveis de risco e o processo inflamatório que afetam os tecidos peri-implantares, uma vez que destacam resultados controversos.

Palavras-chave: Implantes dentários. Peri-implantite. Fatores de risco.

ABSTRACT

The increased demand for implant treatment is attributable to rehabilitative purposes in fully and/or partially edentulous patients, for replacement of a single tooth, poor performance of conventional prostheses and higher patient expectations. However, the long-term maintenance of osseointegration is dependent on the healthy preservation of periimplant marginal tissues. Periimplant diseases are classified as periimplant mucositis and periimplantitis, both of which are described as infectious diseases. Clinically, periimplantitis is characterized and diagnosed by the presence of redness and mucosal edema, bleeding and/or suppuration to the probing, deep pockets adjacent to the implants ($>4\text{mm}$), mucosa recession and loss of bone support around the implant ($\geq 2\text{ mm}$). There are some factors at the patient level that can influence the periimplantitis development and installation. Thus, the objective of this monograph was to perform a literature review to identify and describe the potential risk factors related to the patient and that are associated with the development of peri-implant diseases, especially periimplantitis. The main risk factors cited were: previous history of periodontitis, smoking, poor oral hygiene, systemic diseases with focus on Diabetes Mellitus, alcoholism, genetic background and keratinized mucosa amount. It has been shown that in spite of the large number of studies available in the literature and the researchers' efforts to find out what would be the most plausible cause for periimplantitis, it has not been possible definitively to establish the contribution that each of these risk factors present, since the etiology of this pathology is multifactorial. It can be concluded that the studies cited in this review elucidate the needed longitudinal investigations on the risk variables and the inflammatory process that affects the periimplant tissues, since they highlight controversial results.

Keywords: Dental implants. Periimplantitis. Risk factors.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 PROPOSIÇÃO	13
3 REVISÃO DA LITERATURA	14
3.1 História Prévia de Doença Periodontal	14
3.2 Tabagismo.....	19
3.3 Alcoolismo.....	23
3.4 Diabetes Mellitus	23
3.5 Má Higiene Oral	26
3.6 Características Genéticas	28
3.7 Presença/Ausência de Mucosa Queratinizada.....	33
4 DISCUSSÃO	38
5 CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46

1. INTRODUÇÃO

A previsibilidade de implantes dentários osseointegrados com resultados funcionais e estéticos foi aceita como uma modalidade de tratamento na Odontologia moderna. O aumento da demanda por tratamento com implantes é atribuível a vários fatores, incluindo fins reabilitadores em pacientes totalmente desdentados e/ou parcialmente dentados e/ou para substituição de um único dente⁷, baixo desempenho de próteses convencionais, expectativas dos pacientes e o endosso por cirurgiões-dentistas. Em geral, atualmente as taxas de sobrevivência dos implantes em várias situações clínicas são em média de 90%¹⁵⁴.

No entanto, a manutenção a longo prazo da osseointegração, após a incorporação de supra-estruturas, depende da preservação saudável dos tecidos marginais peri-implantares⁶⁸. Assim como os dentes, os implantes podem ser colonizados pelo biofilme dentário, que é o principal fator etiológico da doença periodontal (gengivite e periodontite), levando a condições de inflamação do tecido peri-implantar²⁸⁸. A visão de que os microrganismos desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da peri-implantite é apoiada por vários achados clínicos. Um efeito relacionado à causa entre o acúmulo de biofilme e a mucosite peri-implantar tem sido demonstrado em estudos realizados em animais e humanos^{24, 185}. Além disso, a colonização microbiana dos implantes segue o mesmo padrão descrito ao redor dos dentes naturais^{133, 134}. Durante a decomposição peri-implantar, uma microbiota complexa é estabelecida, assemelhando-se muito à encontrada na periodontite¹⁶³.

As doenças peri-implantares são classificadas como: mucosite peri-implantar e peri-implantite, sendo ambas descritas como doenças infecciosas. A mucosite peri-implantar é definida pela presença de inflamação reversível nos tecidos moles, envolvendo implantes em função, porém sem perda de tecido ósseo peri-implantar¹⁶⁰. A peri-implantite descreve patologias infecciosas destrutivas nos tecidos moles ao redor dos implantes, resultando em perda óssea¹³⁹. A remodelação óssea após a colocação do implante deve ser diferenciada da perda óssea devido à infecção subsequente. A presença de bactérias na interface implante-componente e sua proximidade com o osso pode resultar em perda óssea^{23, 99, 197}. A microbiota que adere à superfície do implante resulta em uma resposta inflamatória. O osso marginal é afetado, podendo ser devido à ausência do ligamento periodontal e número reduzido de fibroblastos e vasos sanguíneos^{282, 285}. Clinicamente, a peri-implantite é caracterizada e diagnosticada pela presença de vermelhidão e edema da mucosa, sangramento e/ou supuração à sondagem, aprofundamento das bolsas adjacentes aos implantes (>4mm), recessão da mucosa e perda de suporte ósseo ao redor do implante (≥ 2 mm)^{1,3,9}.

A evidência atual indica que a mucosite peri-implantar é o precursor da peri-implantite²⁰⁷. Além disso, há evidências que sugerem que a mucosite peri-implantar, como a gengivite, é reversível quando efetivamente tratada com os regimes terapêuticos indicados, evitando assim a evolução para uma doença mais grave^{130, 185}. As estimativas de prevalência dessas duas patologias variam extensamente com base no desenho do estudo e na definição da doença. Uma revisão sistemática e meta-análise de implantes após pelo menos 5 anos em função revelaram uma taxa de prevalência de mucosite peri-implantar de 63,4% em indivíduos e 30,7% à nível de implantes e uma taxa de peri-implantite de 18,8% em indivíduos e 9,6 % à nível de implantes¹⁴. As grandes diferenças nas taxas de prevalência relatadas podem ser explicadas por: (I) diferenças na definição de peri-implantite, (II) inclusão de amostras de conveniência e (III) prevalência de cuidados de manutenção. Para evitar a instalação e desenvolvimento da peri-implantite, tem sido proposto que os pacientes reabilitados com implantes devam ser incluídos em programas de manutenção similarmente aos pacientes periodontais^{45, 181, 213}.

Sabendo que a etiologia da peri-implantite é multifatorial, alguns indivíduos podem ser mais propensos ao seu desenvolvimento do que outros. Essa susceptibilidade específica de um indivíduo pode aumentar o risco de desenvolver peri-implantite e, possivelmente, a perda do implante. Condições relacionadas ao desenvolvimento da doença são consideradas fatores de risco. Genco et al.⁷⁷ (1996) definiu fator de risco sendo “um fator ambiental, comportamental ou biológico que, se estiver presente, aumenta diretamente a probabilidade da ocorrência de uma doença e, se for ausente ou removido, reduz esta probabilidade”. A documentação dos fatores de risco requer dados longitudinais e demonstração de causalidade. Já um indicador de risco pode ser definido como um “fator de risco provável que não tenha sido confirmado por estudos longitudinais cuidadosamente conduzidos”⁷⁷. Causa e efeito só podem ser determinados observando os indivíduos durante um período de tempo. Com intuito de identificar os verdadeiros fatores de risco para doenças peri-implantares, estudos prospectivos longitudinais são necessários. Estudos retrospectivos e transversais podem identificar indicadores de risco para doença⁹³.

Os fatores de risco podem ser locais ou sistêmicos. Fatores de risco locais são condições que podem influenciar a composição e a carga bacteriana em implantes, tais como: aspereza da superfície do implante²⁶⁴, inacessibilidade à higiene oral²⁴⁰, permanência de bolsas periodontais não-tratadas^{9, 194, 257}, bolsas peri-implantares profundas^{161, 210}, conexão da supra-estrutura do implante¹⁴⁷ e a superfície do implante²⁰⁸.

Fatores de risco sistêmicos estão relacionados ao indivíduo e são fatores que podem influenciar a susceptibilidade do paciente em desenvolver a infecção. Os fatores de risco que são frequentemente destacados neste aspecto são: história prévia de doença periodontal^{52, 203}, predisposição genética¹²⁹, tabagismo²¹³, estado geral de saúde do indivíduo²⁰³, doenças sistêmicas, como diabetes mellitus⁵², motivação do indivíduo em participar de consultas de apoio e disposição para realizar medidas adequadas de higiene oral^{213, 214}, como o controle adequado da placa bacteriana²⁹¹, além da ausência de tecido queratinizado adjacente ao implante¹³⁸.

A importância de fatores relacionados ao resultado do tratamento com implantes está sendo estudado atualmente, tal como técnicas cirúrgicas, habilidades do operador, características do implante (comprimento, largura ou superfície), e também os fatores intra-paciente, como saúde e hábitos¹³⁹. Dados controversos estão disponíveis na literatura odontológica sobre as variáveis de risco e os indivíduos que apresentam risco aumentado de desenvolver doenças peri-implantares. Além disso, apenas alguns estudos foram desenhados para identificar as possíveis variáveis de risco que podem de fato influenciar a ocorrência desta patologia^{28, 116, 221}. No entanto, há claramente a necessidade de realizar mais estudos para melhor elucidar a importância relativa dos muitos fatores envolvidos na instalação e desenvolvimento da peri-implantite.

2. PROPOSIÇÃO

A presença de diferentes variáveis de risco e seu desenvolvimento na etiopatogenia da doença peri-implantar precisa ser melhor estudada, para entendermos a sua função no processo saúde/doença que afeta os tecidos marginais ao redor dos implantes dentários. O reconhecimento desses fatos tem estimulado uma série de estudos que tentaram identificar fatores de risco específicos que perturbam o equilíbrio parasita-hospedeiro e levam ao desenvolvimento de infecções peri-implantares, tanto no paciente quanto nos níveis locais²⁶⁹.

Assim, o objetivo desta monografia foi realizar uma revisão de literatura para identificar e descrever os potenciais fatores de risco relacionados ao paciente e que estão associados ao desenvolvimento das doenças peri-implantares, principalmente a peri- implantite.

3. REVISÃO DA LITERATURA

A influência dos diferentes fatores de risco, juntamente com seu peso e papel específicos no favorecimento da doença peri-implantar, precisa ser totalmente esclarecida para elucidar o processo saúde/doença que afeta os tecidos marginais ao redor dos implantes. Definições rigorosas da doença, estratificação exata dos grupos de estudo e controle dos fatores de confusão são pontos cruciais para projetar estudos apropriados, com intuito de avaliar o impacto de cada fator de risco na promoção do desenvolvimento desta patologia multifatorial²⁵³. Ao analisar os fatores de risco de uma doença, uma definição clara da condição patológica indagada é de suma importância. Na literatura, diversos parâmetros e critérios diagnósticos têm sido utilizados no estudo da incidência, prevalência e fatores de risco das doenças peri-implantares. Tomasi, Derks²⁶⁸ (2012) realizaram uma revisão sobre a qualidade da pesquisa clínica e indicaram uma necessidade absoluta para melhor relato de estudos epidemiológicos sobre este tema.

Vários fatores de risco para peri-implantite foram avaliados na literatura⁹³. Eles são categorizados como fatores relacionados ao implante/paciente e como fatores sistêmicos/locais¹⁶⁴. Como foi citado anteriormente, o desenho do implante, superfície do implante, posição e angulação do implante e o desenho da prótese em termos de controle do biofilme bacteriano foram sugeridos como fatores locais relacionados ao implante¹⁶⁴. História prévia de periodontite, tabagismo, má higiene oral, diabetes mellitus^{145, 240, 271} são os fatores relacionados ao paciente/sistêmicos mais frequentemente associados à peri-implantite^{93, 242}. Nesta monografia foram citados e descritos os principais fatores relacionados ao paciente.

3.1 História Prévia de Doença Periodontal

A Doença Periodontal (DP) é uma doença multifatorial, de caráter inflamatório, que acomete os tecidos de suporte do dente e caracteriza-se por inflamação gengival, perda do nível de inserção e reabsorção do osso alveolar¹¹. As doenças peri-implantares compartilham a etiologia e fatores de risco semelhantes à periodontite²⁴². Ambos são iniciados pelo acúmulo de biofilme microbiano nas superfícies dos dentes naturais e/ou implantes. Doenças sistêmicas podem prejudicar a função de barreira do hospedeiro e a defesa imunológica contra patógenos periodontais, criando a oportunidade para o desenvolvimento da doença periodontal destrutiva e, provavelmente, de uma peri-implantite^{248, 249}.

A prevalência de periodontite foi relatada englobando cerca de 12% a 76% da população nos Estados Unidos da América^{5, 62}, dependendo dos critérios utilizados para defini-la. Estudos epidemiológicos mostram que, embora a incidência de periodontite aumente com a idade, apenas um número limitado de pessoas desenvolve os graus mais severos. Mundialmente, aproximadamente 10% da população apresenta doença periodontal grave e que não é afetada pelos hábitos de higiene bucal²⁰⁶.

A periodontite é uma das principais causas de perda dentária em adultos. Portanto, pode-se supor que um grande número de pacientes que recebem implantes, possuem uma história prévia de doença periodontal. Ao substituir dentes perdidos por implantes, é importante e necessário determinar se um histórico de periodontite afetará o prognóstico e a manutenção: primeiro, pacientes com doença periodontal perdem mais implantes no período inicial de cicatrização? O prognóstico a longo prazo e a manutenção dos implantes são afetados?¹²⁰. Costa et al.⁴⁵ (2012) mostraram que a presença de periodontite estava associada a um maior risco de desenvolvimento de peri-implantite, e que a ausência de manutenção preventiva em indivíduos com mucosite peri-implantar pré-existente também foi associada a uma maior incidência de peri-implantite.

Assim como a periodontite, as doenças peri-implantares podem demorar anos para se desenvolver e para identificar os fatores de risco associados, os estudos clínicos prospectivos ‘follow up’ (acompanhamento) são os mais indicados⁹³. Karoussis et al.¹¹⁷ (2003) realizaram um estudo de 10 anos de acompanhamento e compararam as taxas de insucesso, sucesso e complicações biológicas de pacientes que perderam os dentes devido a periodontite ou outras razões e verificaram que a prevalência de peri-implantite foi significativamente maior para pacientes com comprometimento periodontal, com cerca de 28,6% comparado aos pacientes periodontalmente saudáveis, com um resultado de 5,8%. Além disso, pacientes com implantes substituindo dentes perdidos devido a periodontite demonstraram menores taxas de sobrevivência e mais complicações biológicas do que pacientes com implantes substituindo os dentes perdidos por outros motivos que não fosse a periodontite. Na literatura disponível sobre o tratamento com implantes em pacientes periodontalmente comprometidos, relatos de casos mostram que os implantes são perdidos naqueles com graus mais severos^{66, 143}. O conjunto de perdas de implantes em certos indivíduos tem sido sugerido para indicar fatores sistêmicos ou relacionados ao hospedeiro de importância para estas perdas²⁸⁰.

Alguns estudos relataram incidência significativamente maior de complicações biológicas relacionadas a implantes em indivíduos susceptíveis à periodontite do que em indivíduos periodontalmente saudáveis^{68, 92, 117, 221}. Os pacientes susceptíveis à periodontite

podem reagir de maneira diferente aos agentes infecciosos (desafio microbiano) comparado a pacientes não-susceptíveis, resultando em uma destruição mais avançada do tecido. Assim, foi observado que pacientes com histórico de periodontite apresentavam maior risco de desenvolver peri-implantite em comparação com pacientes sem história de periodontite²⁰⁵.

A colonização bacteriana em implantes recém-inseridos ocorre rapidamente^{73, 199, 229, 275}. O conceito de que microrganismos são essenciais para o desenvolvimento de infecções ao redor de implantes é bem apoiado na literatura^{16, 136, 160, 185, 192, 199, 226}. A presença de patógenos periodontais ao redor de implantes com falha^{16, 96, 136, 153, 163, 195, 226, 244} sugerem uma ligação direta entre periodontite e peri-implantite, através de uma translocação destas espécies de seus nichos intra-orais para os implantes recém-inseridos, como sugerido em outros estudos^{73, 133}.

Papioannou et al.¹⁷⁶ (1996) utilizando microscopia de contraste de fase e sondas de DNA, determinaram a prevalência de patógenos periodontais em pacientes parcialmente edêntulos e desdentados com histórico de doença periodontal. Os perfis microbiológicos foram semelhantes ao redor de dentes e implantes com a mesma profundidade de sondagem, o que pode indicar que as bolsas ao redor dos dentes podem servir como reservatório para periodontopatógenos. Esse achado foi confirmado em alguns outros estudos em pacientes parcialmente desdentados. Logo após um mês da instalação do implante, patógenos periodontais foram detectados ao redor dos implantes^{133, 275}.

Quirynen, Listgarten¹⁹³ (1990) utilizaram microscopia de contraste de fase para avaliar o impacto da periodontite nos dentes remanescentes e a profundidade de sondagem ao redor dos implantes sobre a composição da flora subgingival peri-implantar em indivíduos parcialmente desdentados. Os pesquisadores descobriram que a microflora subgingival contornando os implantes abrigava aumento de espiroquetas e bastonetes móveis em comparação aos dentes presentes na mesma mandíbula. Amostras de bolsas peri-implantares profundas (≥ 4 mm) na dentição residual de pacientes com periodontite apresentaram proporções significativamente maiores de espiroquetas e bastonetes móveis do que amostras de pacientes periodontalmente saudáveis com profundidades de sondagem comparáveis. Assim, em pacientes parcialmente desdentados, os dentes poderiam atuar como reservatório, e em pacientes totalmente desdentados, os patógenos periodontais podem permanecer na cavidade oral, sobrevivendo na língua ou na saliva^{56, 196, 272}.

Alguns estudos identificaram uma associação entre a periodontite pré-existente e o risco de peri-implantite^{117, 121, 145}. Bolsas residuais após o tratamento periodontal demonstraram ser um risco do desenvolvimento de peri-implantite^{40, 181}. Pacientes em

cuidados de manutenção que desenvolvem re-infecções também estão em maior risco de peri-implantite e perda de implantes do que os pacientes periodontalmente estáveis¹⁸¹. Estudos também mostraram que pacientes tratados para periodontite agressiva generalizada são mais susceptíveis a mucosite e peri-implantite, com menor taxa de sobrevivência e sucesso do implante²⁵⁸.

História de periodontite e presença de patógenos periodontais são fatores que podem influenciar a condição dos tecidos peri-implantares em indivíduos parcialmente desdentados¹²⁰. Dados sobre a transmissão de microrganismos periodontopatogênicos da bolsa periodontal para a região peri-implantar foram apresentados²⁵⁷. van Steenberghe et al.²⁷⁴ (1993) realizaram um estudo de pacientes parcialmente desdentados, e encontraram um número maior de perdas tardias em pacientes com maiores quantidades de acúmulo de biofilme.

De acordo com Heitz-Mayfield, Lang⁹⁵ (2004), a microflora associada à peri-implantite assemelha-se muito à encontrada na periodontite. Os autores concluíram em um artigo de revisão que a periodontite e a peri-implantite não são diferentes das perspectivas de etiologia, patogênese, avaliação de risco, diagnóstico e terapia⁹⁶. Em indivíduos edêntulos, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa) e *Porphyromonas gingivalis* (Pg) não são muito frequentemente associados à infecção peri-implantar como nos indivíduos dentados¹⁶³. Danser et al.⁵⁰ (1995) relataram que após a extração total dos dentes em pacientes com periodontite severa, a Pg não podia mais ser detectada na superfície da mucosa dos pacientes, agora desdentados. Além disso, Aa e Pg não puderam ser isolados em bolsas peri-implantares nesses pacientes após a inserção dos implantes⁵¹.

Poucos estudos avaliaram a perda de inserção e a perda óssea marginal ao redor de implantes em pacientes tratados com periodontite. Ellegaard et al.⁶³ (1997) orientaram um estudo retrospectivo de pacientes tratados periodontalmente que receberam implantes e os autores relataram que a incidência de perda óssea durante os 5 anos após o implante aumentou em 45% de todos os implantes com perda óssea marginal de 1,5mm ou mais. Hardt et al.⁹² (2002) em um estudo radiográfico retrospectivo de 5 anos, avaliaram a terapia com implantes em relação à destruição do tecido periodontal em 97 indivíduos parcialmente desdentados. Foi definido dois grupos de sujeitos ('Perio' e 'Non-Perio') em relação a um escore de perda óssea relacionada à idade nos dentes. O estudo relatou que as falhas precoces dos implantes foram mais frequentes no grupo 'Perio' do que no grupo 'Non-Perio'. Além disso, a proporção de indivíduos que tiveram perda óssea de >2mm nos locais de implante durante o período de 5 anos foi significativamente maior no grupo 'Perio' do que no grupo

‘Non-Perio’. Concluiu-se que a perda óssea longitudinal ao redor dos implantes foi correlacionada com a experiência prévia de perda óssea periodontal. Em contraste, Wennström et al.²⁷⁸ (2004) realizaram um estudo prospectivo de 5 anos e relataram a existência de poucas perdas de implantes e relativamente pequenas quantidades de perda óssea marginal em um grupo de indivíduos periodontalmente susceptíveis. Os resultados conflitantes da terapia com implantes em indivíduos periodontalmente comprometidos relatados nos estudos acima podem estar relacionados a diferenças em programas de manutenção, como a frequência de visitas de ‘recall’.

O estudo de Karoussis et al.¹¹⁷ (2003) incluiu um total de oito indivíduos com história prévia de periodontite e 45 indivíduos sem histórico de periodontite. Todos os sujeitos receberam cuidados de suporte de rotina. A taxa de sobrevivência global do implante para o grupo com história progressiva de periodontite crônica foi de 90,5% e no grupo sem história prévia de periodontite, de 96,5%. Dependendo dos parâmetros clínicos e da definição de sucesso, a diferença na taxa de sucesso entre os dois grupos variou entre 20% e 27%. A taxa de sucesso foi sempre menor naqueles com história de periodontite crônica. Se a falha foi definida como profundidade da bolsa de sondagem ≥ 5 mm, sangramento à sondagem e perda óssea de $>0,2$ mm anualmente, o grupo com história prévia de periodontite crônica teve uma taxa de sucesso de 52,4% após 10 anos de acompanhamento, enquanto que naqueles indivíduos sem história de periodontite teve uma taxa de sucesso de 79,1%. Além destes resultados, os indivíduos com histórico de periodontite tiveram uma taxa de complicação do implante significativamente maior, culminando em peri-implantite. Em resumo, a análise estatística não conseguiu demonstrar que a taxa de sobrevivência global ou o sucesso clínico diferiram entre os indivíduos com ou sem antecedentes de periodontite.

O estudo de Mengel et al.¹⁵⁶ (2007) avaliaram a sobrevivência do implante em um período de 10 anos entre cinco indivíduos com um diagnóstico original de periodontite e em cinco indivíduos diagnosticados como periodontalmente saudáveis, que foi considerado o controle do estudo. No grupo controle após 10 anos, todos os implantes permaneceram em função. No grupo com periodontite grave, dois implantes foram perdidos (um antes da instalação da supra-estrutura e um sete meses após a instalação da supra-estrutura) e dois foram ‘sepultados’ antes da instalação da supra-estrutura. Assim, não considerando a perda de implantes durante o primeiro período, não houve diferença na perda de implantes entre os grupos. É interessante ressaltar que durante o período de 10 anos, um grande número de dentes foram perdidos no grupo com periodontite, enquanto que nenhum dente foi perdido no grupo controle. Nos locais do implante, as profundidades de sondagem permaneceram <5 mm

e também houve uma variação bastante grande nos níveis de osso alveolar em ambos os grupos. A quantidade média de perda óssea após primeiro ano de acompanhamento foi de 1,3mm no grupo periodontite, mas apenas 0,1mm no grupo controle. A microbiota parecia ser similar em dentes e locais de implante, embora indivíduos com periodontite tivessem mais microrganismos bastonetes móveis ao redor de seus implantes, conforme avaliado por microscopia de campo escuro.

O estudo de Arunyanak SP et al.²⁹⁰ (2019) investigaram a associação entre estado periodontal e doenças peri- implantares em pacientes com implantes dentários osseointegráveis de diferentes sistemas de implantes onde os dados revelaram que o estado de saúde peri- implantacional foi significativamente associado ao estado periodontal, estado de manutenção e estado periodontal atual, sendo que pacientes com história de periodontite crônica, especialmente aqueles com doença periodontal severa, tiveram um risco 2,5 vezes maior de periimplantite .

Algumas revisões concluíram que pacientes com histórico de periodontite apresentaram a longo prazo, maior profundidade de sondagem, maior perda óssea marginal e maior incidência de peri-implantite em comparação a pacientes periodontalmente saudáveis^{115, 173, 191, 205, 214, 221, 235}. Esses dados indicam que pacientes com história de periodontite são mais propensos a desenvolver peri-implantite, perda óssea marginal ao redor de implantes e, por fim, perda do implante, muito embora, parte dessa associação possa ser explicada por fatores de confusão subjacentes, como o tabagismo, sendo relatado anteriormente em uma série de revisões sistemáticas^{41, 115, 173, 191, 202, 205, 235}. No entanto, variações consideráveis no desenho do estudo, diferentes definições de periodontite e ausência de controle de variáveis de confusão foram identificadas nos estudos citados.

3.2 Tabagismo

O tabagismo prejudica diversos aspectos das respostas inatas e adaptativas do hospedeiro^{174, 222-224}. São encontradas contagens elevadas de glóbulos brancos e granulócitos²⁴⁷, viabilidade de leucócitos polimorfonucleares⁸⁸, geração de superóxido e peróxido de hidrogênio²²², bem como como produção de inibidores de proteínas¹⁸⁰. A resposta imune humoral também é prejudicada pelo tabagismo^{10, 80}. Também foi encontrado inibição da proliferação e/ou a função das células B e T²⁵⁰. A nicotina é o componente mais amplamente estudado do tabaco para o seu efeito em várias células no periodonto. No fluido crevicular gengival de pacientes fumantes, as concentrações de nicotina são quase 300 vezes maiores que as encontradas no plasma (20ng/ml)²²⁴. O fluxo de fluido no sulco gengival aumenta a partir dos 3 a 5 dias após a interrupção do tabagismo¹⁶⁶. Este achado, juntamente com a observação de que o sangramento à sondagem aumenta após a interrupção¹⁶⁸, suporta

um impacto supressivo do tabagismo crônico no fluxo sanguíneo gengival e na vascularização. Existem vários estudos que identificaram que a nicotina tem propriedades que podem prejudicar a cicatrização de feridas^{32, 35, 75, 261, 266}.

Vários fatores de risco para peri-implantite foram identificados e alguns estudos sugeriram que o hábito de fumar está associado a um risco elevado de peri-implantite^{19, 31, 55, 57, 65, 68, 89, 137, 217, 220}. Estudos mostram os impactos negativos do tabagismo nos resultados do tratamento da peri-implantite¹³⁵. No entanto, a relação entre tabagismo e peri-implantite ainda é controversa, uma vez que alguns estudos prospectivos não conseguiram encontrar diferenças significativas na incidência de peri-implantite entre pacientes fumantes e não-fumantes^{122, 258}. Outros, não foram capazes de verificar se o tabagismo é um fator de risco considerável^{121, 145}. Essa conclusão também foi alcançada em uma meta-análise²⁴³.

Revisões sistemáticas anteriores identificaram o tabagismo como um fator de risco significativo para peri-implantite^{14, 93, 94, 97}. Os efeitos do tabagismo nos tecidos peri-implantares foi documentado em casos clínicos. Estudos prospectivos e retrospectivos, com vários anos de acompanhamento (follow up) mostraram que pacientes fumantes tiveram um risco significativamente maior de desenvolver complicações nos tecidos peri-implantares comparado a pacientes não-fumante^{15, 149, 279}. Estudos adicionais que abordaram os indicadores de risco associados à doença peri-implantar relatam uma associação significativa de tabagismo com mucosite peri-implantar, perda óssea marginal e peri-implantite^{71, 220}.

Considerando que a mucosite peri-implantar em muitos casos precede o desenvolvimento da peri-implantite, é de suma importância identificar e realizar o tratamento desta condição e ter conhecimento se o tabagismo se estende como um fator de risco para esta patologia. Roos-Jansaker et al.²²¹ (2006), após explorar um número de variáveis potencialmente explicativas para o desfecho mucosite peri-implantar, concluíram que, a nível do paciente e na análise de regressão simples e múltipla, o tabagismo se mostrou um indicador de risco significativo. Karbach et al.¹¹⁴ (2009) compararam cinco parâmetros como fatores de risco para a mucosite peri-implantar e examinaram patógenos periodontais específicos, enquanto tentavam identificar possíveis correlações. Cem pacientes foram examinados com um acompanhamento mínimo de 1 ano e um máximo de 19 anos após o ajuste da reabilitação. Os parâmetros avaliados foram rugosidade da superfície do implante, tabagismo, implante aumentado, presença de dentes residuais e radioterapia. Para os pacientes que tiveram mais de um implante, aquele com a bolsa mais profunda foi selecionado para análise microbiológica. Os resultados mostraram que o tabagismo foi um indicador de risco significativo para o desenvolvimento da mucosite peri-implantar.

Há na literatura alguns estudos que observaram a influência do tabagismo na doença peri-implantar (peri-implantite) com relatos controversos. Haas et al.⁸⁹ (1996) em um estudo retrospectivo de 1 ano e 10 meses compararam a associação entre tabagismo e peri-implantite

em 107 pacientes fumantes e 314 pacientes não-fumantes. Os pacientes fumantes apresentaram maior escores de sangramento, maior profundidade de sondagem, maior grau de inflamação e maior perda óssea marginal radiográfica ao redor dos implantes. Os pesquisadores ainda afirmaram que o efeito do tabagismo na condição dos tecidos peri-implantares foi mais pronunciado na maxila do que na mandíbula.

Ataoglu et al.¹³ (2002) mostraram em um estudo prospectivo com 1 ano de 'follow up', 24 implantes em 10 pacientes fumantes e 18 implantes em 4 pacientes não-fumantes, e encontraram que pacientes fumantes tiveram parâmetros clínicos relacionados à inflamação significativamente aumentados.

Gruica et al.⁸⁶ (2004) demonstraram em um estudo retrospectivo de 8 anos, que pacientes fumantes apresentavam significativamente maior risco de desenvolver doença peri-implantar com características como supuração, formação de fístula, peri-implantite e perda óssea.

DeLuca, Zarb⁵⁸ (2006) em outro estudo retrospectivo a longo prazo, investigaram e mostraram que a perda óssea peri-implantar foi associada a um histórico de tabagismo.

Strietzel et al.²⁵⁶ (2007) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise, incluindo 35 artigos, para investigar se o fumo interferia no prognóstico dos implantes. Os autores encontraram riscos significativamente aumentados de complicações biológicas quando comparavam pacientes fumantes e não-fumantes.

Heitz-Mayfield, Huynh-Ba⁹⁴ (2009) em uma revisão de literatura avaliaram se história de periodontite tratada e tabagismo (isolados ou combinados) poderiam ser considerados fatores de risco para resultados adversos de implantes. Três estudos de coorte mostraram um risco maior de peri-implantite em pacientes com periodontite comparado com o pacientes saudáveis. O tabagismo foi considerado um risco significativo para o resultado adverso do implante em três de quatro revisões sistemáticas. Embora a maioria dos estudos relataram altas taxas de sobrevivência de implantes variando de 80 a 96% em pacientes fumantes, a maioria dos estudos encontrou taxas de sobrevivência estatisticamente e significativamente menores para pacientes fumantes do que para pacientes não-fumantes. A combinação de uma história de periodontite tratada e tabagismo aumentou o risco de falha do implante e perda óssea peri-implantar.

Rinke et al.²¹³ (2011) relataram uma taxa global de peri-implantite relacionado ao paciente de 11,2%, que foi tão alta quanto 53% em pacientes que eram fumantes com história pregressa de periodontite, comparados a 2,8% em pacientes não-fumantes. Nenhuma doença peri-implantar foi diagnosticada em pacientes não-fumantes sem histórico de doença

periodontal e com boa cooperação após o tratamento. Foi identificada associação significativa de peri-implantite com pacientes fumantes e cooperação.

Koldslund et al.¹²¹ (2011) investigaram a associação de diferentes fatores de risco no desenvolvimento e gravidade da doença peri-implantar. A frequência de peri-implantite foi de 20,4 em indivíduos e 11,4% a níveis de implante. Embora indivíduos com história de periodontite tenham sido considerados mais propensos a desenvolver peri-implantite, não foi encontrada associação entre tabagismo e doença peri-implantar.

Atieh et al.¹⁴ (2013) também verificaram maior frequência de peri-implantite em pacientes fumantes. A estimativa geral foi de 18,8%, enquanto para os fumantes a estimativa foi de 36,3%.

Renvert et al.²⁰³ (2014) compararam a ocorrência de fatores de risco, como doença sistêmica, periodontite e tabagismo em indivíduos diagnosticados com peri-implantite, a um grupo que apresentava implantes saudáveis ou implantes afetados pela mucosite peri-implantar. O hábito de fumar não foi correlacionado com uma maior incidência de peri-implantite.

Sgolastra et al.²⁴³ (2015) realizaram duas meta-análises: a primeira, baseada em implantes, revelaram um risco maior e significativo de peri-implantite em pacientes fumantes em comparação a pacientes não-fumantes. A segunda, baseada em pacientes não revelou diferenças significativas para risco de peri-implantite em pacientes fumantes.

O tabagismo têm sido associado há muito tempo com escores peri-implantares pobres e continua sendo relatado como um fator de risco potencial para a sobrevivência de implantes dentais osseointegráveis^{93, 139, 162}. Dados de estudos que avaliaram o efeito do tabagismo na sobrevivência de implantes claramente demonstram que o tabagismo tem um efeito negativo. Os indivíduos que fumam antes ou depois da colocação do implante pode ter um risco aproximadamente 35% ou 70% maior de falha do implante, em comparação com os pacientes não-fumantes. Esta afirmação está de acordo com algumas revisões sistemáticas^{37, 97, 243, 256}. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada nas complicações entre pacientes não-fumantes e ex-fumantes²³⁸, indicando que o risco de complicações pode ser reduzido até o nível “de não-fumante”.

A possível relação entre tabagismo e falhas de implantes foi avaliada em estudos clínicos retrospectivos e prospectivos⁵³. Bain, Moy¹⁷ (1993) realizaram uma análise retrospectiva de 2194 implantes colocados em 540 indivíduos e relataram que uma porcentagem significativamente maior de falhas de implantes ocorreu em pacientes fumantes do que em pacientes não-fumantes. Foi observado que indivíduos fumantes tiveram uma taxa

de falha global de 11,3%, enquanto 4,8% dos implantes colocados em indivíduos não-fumantes falharam. Gorman et al.⁷⁹ (1994) descobriram que falhas nos implantes eram duas vezes mais comuns em pacientes fumantes do que em pacientes não-fumantes em cirurgia de segundo estágio. Em geral, pôde-se concluir que o tabagismo tem um efeito negativo na sobrevivência do implante, especialmente durante o período de cicatrização precoce após a instalação do implante.

Curiosamente, nos estudos de Roos-Jansaker et al.^{219, 221} (2006), os resultados opostos foram apresentados: tabagismo foi associado com peri-implantite, mas não com perda de implante.

3.3 Alcoolismo

Na literatura, foi encontrado somente um único estudo que indicou o álcool como fator de risco para o desenvolvimento da peri-implantite e é um estudo prospectivo relativamente recente. Galindo-Moreno et al.⁷⁴ (2005) investigaram a influência dos hábitos de ingestão de álcool e tabagismo na perda óssea marginal peri-implantar. Os autores realizaram tratamento em 185 pacientes, que receberam 514 implantes e foram acompanhados por 3 anos. A análise mostrou que a perda óssea marginal peri-implantar foi significativamente relacionada com um consumo diário de 410g de álcool, uso de tabaco e aumento dos índices de placa e inflamação gengival. Os autores concluíram que o consumo de álcool induziu maior perda óssea marginal em comparação ao uso de tabaco.

3.4 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) é definido como um “grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, ação da insulina ou ambos”^{189, 212}. O DM também é caracterizado como doença sistêmica com diversas complicações importantes que afetam a qualidade e a duração da vida. A doença periodontal (DP) tem sido considerada a 6ª complicação do DM, além de doença cardiovascular, nefropatia, retinopatia, neuropatia e doenças vasculares periféricas^{85, 98}. Southerland et al.²⁵¹ (2005) sugeriram que a DP e o DM compartilham uma patogênese comum envolvendo um aumento da resposta inflamatória a nível local e sistêmico.

Devido às suas características, esta doença exige atenção especial no tratamento odontológico, particularmente quando implantes dentários são inseridos. O DM resulta em uma ampla gama de mecanismos que podem retardar a cicatrização de feridas e aumentar a

susceptibilidade do paciente à infecção ou perda de implantes⁷⁰. Os pacientes com DM são mais susceptíveis à DP em comparação com os não-diabéticos, pois estes pacientes têm complicações vasculares associadas à doença^{102, 172, 260}. A fisiopatologia subjacente que aumenta o risco de DP em indivíduos com DM permanece em grande parte desconhecida, mas tem sido associada a diferentes metabólitos produzidos por um excesso de glicose no sangue. Esses produtos finais reduzem a produção, por fibroblastos gengivais e periodontais, de proteínas de matriz, como colágeno e osteocalcina^{103, 283}.

A associação entre doenças periodontais e doenças sistêmicas têm alcançado grande interesse durante a última década. Após o workshop EFP/AAP sobre periodontite e doenças sistêmicas, concluiu-se que há evidências epidemiológicas consistentes de que a periodontite transmite um risco aumentado para doença cardiovascular futura²⁷⁰ e que a periodontite severa afeta adversamente o controle glicêmico em pacientes com DM e glicemia em pessoas não-diabéticas. Em pacientes diabéticos, existe uma relação direta e dependente de dose entre a gravidade da periodontite e as complicações do DM³⁶. Com base nas evidências disponíveis sobre a associação entre DP e doenças sistêmicas, parece lógico prever que essas doenças sistêmicas também influenciariam o desenvolvimento de peri-implantite.

Pouco se sabe sobre a influência do DM, após a reconstrução protética, em indivíduos reabilitados com implantes⁶⁵. Deve-se atentar à seleção do paciente, na tentativa de evitar o tratamento de indivíduos com controle metabólico deficiente com implantes. O paciente candidato a receber um implante deve apresentar boa saúde sistêmica, incluindo o controle do DM. É bem conhecido que os adultos com DM apresentam um risco maior de desenvolver periodontite e também são mais propensos à infecção²¹¹.

Há informações limitadas sobre a associação entre peri-implantite e doenças sistêmicas comuns. Alguns relatos de revisão de literatura sugerem que indivíduos com DM estão em risco de desenvolver a peri-implantite. Não há, no entanto, estudos que possam confirmar essa percepção, o que parece ser impulsionado por estudos sobre a associação entre periodontite e DM. Um estudo de curto prazo, incluindo indivíduos mais velhos, não conseguiu mostrar que condições sistêmicas, incluindo doenças cardiovasculares, estavam associadas a complicações de implantes dentários¹³². Outro relato mostrou uma comorbidade significativa em indivíduos com doenças cardiovasculares e evidências de implantes e com alta prevalência de biofilme moderada, sangramento a sondagem e presença de bactérias associadas à periodontite¹²⁸.

A influência do DM na sobrevivência de implantes dentários osseointegrados tem sido amplamente investigada. Kotsovilis et al.¹²⁵ (2006) realizaram uma revisão crítica de estudos

experimentais e clínicos para determinar a eficácia e a previsibilidade da terapia com implantes em pacientes diabéticos. Estudos experimentais revelaram uma resposta de cicatrização óssea prejudicada à colocação de implantes em animais diabéticos em comparação com não-diabéticos, e a maioria dos estudos clínicos indicou que o DM sob controle metabólico não é contra-indicação para a colocação de implantes.

Moy et al.¹⁶⁷ (2005) realizaram um estudo de coorte retrospectivo de 21 anos, no qual 4.680 implantes em 1.140 pacientes foram avaliados e revelaram uma taxa de sucesso significativamente menor (68,75%) entre pacientes com DM em comparação com indivíduos sem DM (85%).

Ferreira et al.⁶⁸ (2006) em um estudo transversal, investigaram a presença de variáveis de risco para infecção peri-implantar. No momento do exame, avaliaram 212 pacientes e diagnosticaram a peri-mucosite em 137 dos indivíduos. Foi anotado que todos os implantes estavam em função. Fumantes e ex-fumantes foram excluídos deste estudo. Os dados glicêmicos no momento da cirurgia foram verificados nos arquivos dos pacientes. Para todos os indivíduos diagnosticados com DM no momento da cirurgia e aqueles que relataram ter a doença no momento da avaliação, um novo exame foi solicitado. O DM foi diagnosticado se um paciente tinha níveis glicêmicos em jejum no sangue de ≥ 126 mg/dl ou tomava medicamento antidiabético nas últimas 2 semanas. A prevalência de mucosite peri-implantar foi de 64,6% e peri-implantite de 8,9%. As variáveis de risco associadas a susceptibilidade de desenvolver doença peri-implantar incluíram: gênero, escores de placa e sangramento a sondagem. Foi investigado também que a presença de periodontite e DM estavam associadas a um risco maior de peri-implantite. Os autores concluíram que o mau controle metabólico em pacientes com diabetes estava associado à peri-implantite.

Heitz-Mayfield⁹³ (2008) realizou uma revisão sobre fatores de risco para peri-implantite e foi destacado que há evidências limitadas de que existe uma associação entre doenças peri-implantares e doenças sistêmicas comuns. Apenas um estudo sugeriu, após análise univariada de dados, que os indivíduos com DM apresentam risco aumentado de peri-implantite.

Por outro lado, Salvi et al.²²⁸ (2008) revisaram a literatura relacionada à associação entre DM e condições periodontais ou peri-implantares e concluiu que, embora o DM mal controlado possa ser considerado um fator de risco para o aumento da gravidade da periodontite, o DM sozinho não representa uma contra-indicação absoluta para a colocação do implante em pacientes com controle do nível glicêmico. De fato, as evidências atuais não

permitem uma conclusão definitiva de que pacientes com DM tenham maior incidência de peri-implantite^{93, 144, 256}.

3.5 Má Higiene Oral

O estado de higiene oral tem sido consistentemente apontado pelos estudos como tendo um efeito importante na saúde peri-implantar²⁸⁹. O sucesso clínico do implante depende de uma higiene bucal perfeita²³⁶. Isto pode, no entanto, ser difícil de conseguir por muitos indivíduos com implantes dentários. A ausência de manutenção preventiva têm sido associada a uma alta incidência de peri-implantite^{45, 121}. Também foi relatado que a manutenção da saúde periodontal, em vez de uma história prévia de periodontite, é o determinante crítico de um risco aumentado de peri-implantite⁴⁰. Foi demonstrado o valor dos cuidados de manutenção de suporte, particularmente em indivíduos afetados por periodontite, com intuito de controlar a reinfecção e limitar as complicações biológicas²¹⁵.

Devido às grandes diferenças entre os dentes naturais e os implantes dentários, sua manutenção é de importância crítica para a longevidade de implantes osseointegrados bem-sucedidos. Um estudo que propositadamente suspendeu a higiene bucal ao redor de implantes por um curto período de tempo demonstrou uma relação de causa e efeito entre o acúmulo de biofilme e o desenvolvimento da mucosite peri-implantar¹⁸⁵. Estudos recentes mostraram que a colonização bacteriana ocorre dentro de 30 minutos após o implante ser instalado⁷³ e torna-se estável após um período de 2 semanas^{198, 199}. Assim, o objetivo primário de prevenção e manutenção é remover o biofilme e/ou cálculo. Naturalmente, o cirurgião-dentista tem um papel em guiar a estabilidade do implante após a osseointegração, no entanto, a manutenção adequada da saúde dos tecidos peri-implantares está em grande parte no controle de higiene oral realizado pelo paciente. O autogerenciamento dos pacientes inclui métodos mecânicos (escovas) e químicos (dentifrícios e colutórios bucais) para controlar a formação e acúmulo de biofilme e subsequentemente, evitar a evolução para o cálculo¹⁸⁸.

Um achado comum em estudos experimentais anteriores foi que a patogênese da mucosite peri-implantar pode ser atribuída principalmente ao acúmulo de biofilme^{1, 64, 134, 287}. A maioria dos estudos mencionados acima empregou um modelo canino e preparações histológicas das lesões peri-mucosianas para identificar o infiltrado inflamatório. A inflamação foi induzida pelo término do regime de higiene oral. Estudos em humanos forneceram evidências de que o acúmulo de placa bacteriana e o posterior desenvolvimento para um biofilme organizado contribuem para o início da inflamação ao redor dos implantes

e, se não tratados, contribuem para a progressão das doenças peri-implantares^{16, 134, 185, 199, 289}. Evidência adicional de que a higiene bucal deficiente é um fator de risco significativo para o desenvolvimento da mucosite peri-implantar vem de um estudo recente que demonstrou que a mucosite peri-implantar é reversível quando tratada²²⁷. Além disso, a terapia mecânica com ou sem o uso adjuvante de soluções antissépticas mostrou-se eficaz no tratamento da mucosite peri-implantar^{43, 105, 186}.

O acúmulo de biofilme adjacente aos implantes dentários está claramente associado ao desenvolvimento da mucosite peri-implantar²⁰⁶. A mucosite peri-implantar nem sempre pode resultar no desenvolvimento de peri-implantite, mas nos casos em que ocorre a peri-implantite, uma infecção tem sido demonstrada como um pré-requisito para a doença^{64, 133, 185, 227}.

Lindquist et al.¹⁴¹ (1996) realizou um estudo prospectivo e observaram que a má higiene bucal foi associada a perda óssea peri-implantar. Em uma sub-amostra dos 47 indivíduos incluídos no estudo (13 indivíduos com boa higiene bucal e 14 indivíduos com má higiene bucal), a perda óssea ao redor dos implantes diferiu em 10 anos. Uma perda óssea média de 0,65mm foi encontrada no grupo com boa higiene oral em comparação com 1,65mm no grupo com má higiene bucal.

Lindquist et al.¹⁴⁰ (1997) em um outro estudo prospectivo com acompanhamento de 10 anos, revelaram uma associação entre má higiene oral e perda óssea peri-implantar. A má higiene oral teve maior influência na perda óssea marginal em pacientes fumantes comparado aos não-fumantes. Para os pacientes com má higiene oral, os do grupo de fumantes tiveram quase três vezes a quantidade de perda óssea do que os não-fumantes.

Ferreira et al.⁶⁸ (2006) analisaram os fatores de risco para a doença peri-implantar e relataram que a higiene oral muito deficiente era um fator de risco para a doença peri-implantar. Esses achados suportam relatos precoces na literatura que demonstraram a associação entre sinais inflamatórios, como sangramento a sondagem com higiene bucal deficiente e a ocorrência de doença peri-implantar^{28, 116}. Este fato também destaca o papel primário do biofilme na ocorrência da doença.

Roos-Jansaker et al.²²¹ (2006) em um estudo seccional, relataram que a presença de biofilme era explicativa para o evento de desfecho mucosite peri-implantar, mas não para peri-implantite. Como a peri-implantite leva um determinado período de tempo para se desenvolver e a presença de biofilme nos dentes e/ou implantes pode variar com o tempo, um desenho transversal pode ser um tipo de estudo menos adequado para avaliar tal relação.

De fato, o controle inadequado do biofilme esteve associado à peri-implantite no estudo de Serino, Ström²⁴⁰ (2008). Os autores avaliaram a acessibilidade inadequada para a higiene oral nos locais dos implantes e observaram que também estava relacionada com a peri-implantite. Os autores concluíram neste estudo que 48% dos implantes que apresentaram peri-implantite foram aqueles sem acessibilidade/capacidade de higiene bucal adequada. E concluíram que os pacientes que foram reabilitados com implantes dentários devem receber instruções adequadas de higiene bucal.

Costa et al.⁴⁵ (2012) em um estudo de acompanhamento de 5 anos, relataram que o biofilme é um fator significativo para o desenvolvimento de peri-implantite.

Polli et al.¹⁸³ (2016) realizaram um estudo e verificaram maior probabilidade de desenvolvimento de peri-implantite em pacientes que realizaram o controle de higiene bucal profissional menos de duas vezes por ano em relação aos pacientes que aderiram ao cronograma de manutenção de implantes.

3.6 Características Genéticas

Embora considere que os microrganismos iniciam a infecção, a degradação do tecido é causada principalmente pela resposta do hospedeiro⁹⁶ quando quantidades elevadas de mediadores inapropriados são liberadas⁷⁶. A produção de citocinas pró e anti-inflamatórias regula a resposta frente à infecção. As citocinas são substâncias sinalizadoras que são ativadas na comunicação intercelular e podem ser secretadas por numerosas células do sistema imunológico. As citocinas pró-inflamatórias promovem a inflamação, enquanto as citocinas anti-inflamatórias reduzem essa resposta. Um fator muito importante na susceptibilidade à doença periodontal são os traços genéticos¹⁵⁷.

Caso o indivíduo seja geneticamente predisposto a superproduzir citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), interleucina 17 (IL-17) ou fator de necrose tumoral (TNF- α), pode resultar em um aumento na destruição tecidual. Por conseguinte, a resposta imunológica do hospedeiro individual à infecção pode estar relacionada com a extensão da perda óssea alveolar já que a IL-1 também é conhecida por ser um dos estimuladores mais ativos da reabsorção óssea osteoclástica¹³¹. A IL-1 β têm demonstrado um papel dominante na patogênese da periodontite^{69, 82, 146, 231}. Uma sobre-expressão de várias das citocinas mencionadas acima também foi relatada em peri-implantite em comparação com implantes saudáveis¹⁰¹. Um aumento na IL-17, induzindo a produção de outras citocinas pró-inflamatórias, tem sido demonstrado em peri-implantite²⁴¹. Também foi

relatado que o polimorfismo do gene IL-1 β (+3954) parece afetar a osseointegração⁴⁶. Os genes que controlam ou modificam os aspectos da resposta do hospedeiro podem, conseqüentemente, ser considerados como fatores de risco para infecções peri-implantares.

Dentro de uma espécie, os cromossomos homólogos são bastante similares entre si, mas em determinadas localizações do cromossomo, conhecidos como *loci*, pode haver variabilidade na sequência do DNA. Se essa variação for encontrada em uma frequência maior que 1% da população, denomina-se polimorfismo^{18, 216}. Os polimorfismos podem atuar como marcadores genéticos, já que são transmitidos associados a outros genes localizados na região cromossômica próxima a eles, também chamados de *linkage*. Desta forma, se um gene próximo a um marcador causa uma doença, todos os indivíduos afetados na família recebem tanto o marcador como o gene causador da doença^{18, 216}. Os polimorfismos também são responsáveis pela diversidade humana e eles podem influenciar diretamente sobre fatores de risco associados a doenças comuns^{113, 216, 259}.

O polimorfismo no locus +3954 do gene *IL1 β* tem sido associado ao aumento da produção dessa citocina⁸³. Polimorfismos do grupo de genes da *IL1* foram descritos como alelos de IL-1. Alguns desses alelos têm sido associados a diferenças inter-individuais estáveis nos níveis de IL-1 após o desafio bacteriano^{158, 182}. Recentemente, vários estudos clínicos com resultados conflitantes tem identificado polimorfismos genéticos como indicadores de risco para a infecção peri-implantar, e assim foi sugerido que os polimorfismos podem explicar por que algumas pessoas têm uma resposta mais vigorosa do que outras estando expostas ao mesmo estímulo¹².

Como consequência desses polimorfismos, seu perfil inflamatório é alterado, incluindo, mas não limitando a migração e sinalização transendotelial de neutrófilos polimorfonucleares (PMN)⁸⁴, resposta quimiotática reduzida e depressão na fagocitose de neutrófilos e na produção de superóxidos¹⁷⁰.

Pacientes com histórico de doença periodontal ou que perderam os dentes devido a doença periodontal são mais propensos a serem afetados por doenças peri-implantares. Embora haja controvérsias na literatura em relação ao possível impacto dos polimorfismos do gene *IL1* e peri-implantite, alguns trabalhos relataram tal associação, especialmente em fumantes pesados. Os dados sobre marcadores genéticos associados à peri-implantite são limitados e inicialmente focados nos polimorfismos nos genótipos *IL1A* e *IL1B*^{90, 127, 129, 155}.

Além disso, alguns estudos mostraram que variações genéticas (polimorfismos) estão relacionados à presença de peri-implantite, bem como encontrada na presença de periodontite. Os estudos de Kao et al.¹¹² (1995), Panagakos et al.¹⁷⁵ (1996) e Salcetti et al.²²⁶

(1997) indicaram que elevações significativas de IL-1 no fluido gengival crevicular (FCG) foram encontradas em pacientes com infecções peri-implantares quando comparadas com locais saudáveis de controle peri-implantar. Foi demonstrado que a citocina pró-inflamatória IL-1, entre seu amplo espectro de respostas, ativa a degradação da matriz extracelular e tecido ósseo^{25, 200, 254}.

Kornman et al.¹²⁴ (1997) demonstraram uma associação entre a gravidade da periodontite e uma variação específica do grupo de genes da *IL1* que regulam a produção de IL-1. Tem sido demonstrado que os pacientes positivos para este genótipo específico de *IL1* produzem níveis excessivos desse mediador inflamatório, são significativamente mais susceptíveis à doença periodontal grave e têm um risco 2,7 vezes maior de perda dentária¹⁵¹. Outras pesquisas confirmaram essas observações^{150, 177, 179}.

Ehmke et al.⁶¹ (1999) examinaram o efeito do genótipo composto de *IL1* na terapia não cirúrgica de periodontite crônica. Eles descobriram que 48% dos participantes do estudo eram genótipos positivos. Eles descobriram que nenhuma diferença na perda de inserção foi detectada entre os genótipos positivos e os genótipos negativos.

Wilson, Nunn²⁸¹ (1999) realizaram um estudo clínico e não encontraram associação entre falha do implante ou perda óssea e o genótipo da *IL1*.

De Sanctis, Zucchelli⁵⁴ (2000) mostraram que a expressão genotípica teve grande impacto na estabilidade a longo prazo do tratamento de regeneração tecidual guiada. Durante um período de 3 anos, os pacientes com o genótipo positivo da *IL1* perderam cerca de 50% da adesão clínica obtida no primeiro ano.

Cullinan et al.⁴⁸ (2001) demonstraram uma interação do genótipo *IL1*-positivo com idade, tabagismo e presença de *Porphyromonas gingivalis*, o que sugere que o genótipo *IL1* é um fator de risco contribuinte, mas não essencial para a progressão da doença periodontal. Isso foi inconsistente com os resultados do presente estudo, em que as diferenças nos parâmetros clínicos foram observadas entre os genótipos positivos e os genótipos negativos.

Feloutzis et al.⁶⁷ (2003) em um estudo retrospectivo, investigaram a relação entre polimorfismos específicos do gene da *IL1* e perda óssea peri-implantar e inflamação da mucosa peri-implantar em paciente fumantes e não-fumantes. Dos 90 pacientes caucasianos, 31,1% eram positivos para o genótipo *IL1*. Foram divididos dois grupos de acordo com o histórico de tabagismo. Havia 14 pacientes fumantes pesados (20 cigarros/dia), 14 pacientes fumantes moderados (5 a 19 cigarros/dia), 23 pacientes ex-fumantes (45 anos) e 39 pacientes não-fumantes. Diferenças significativas na perda óssea marginal entre pacientes fumantes pesados e não-fumantes foram encontradas para o grupo positivo para genótipo *IL1*, mas não

para o grupo negativo para genótipo *IL1*, sugerindo um efeito sinérgico do tabagismo e do transporte do polimorfismo do gene da *IL1*, resultando em um aumento do risco de perda óssea peri-implantar.

Gruica et al.⁸⁶ (2004) estudaram o impacto do genótipo da *IL1* em tecidos peri-implantares em um estudo retrospectivo com acompanhamento de 8 anos de 292 implantes. Cinquenta e um implantes em 34 pacientes apresentaram complicações biológicas tardias, enquanto 241 implantes haviam sobrevivido sem complicações biológicas. Uma associação entre pacientes fumantes pesados com um genótipo positivo de *IL1* e peri-implantite foi demonstrada.

Moreira et al.¹⁶⁵ (2005) relataram que a ocorrência desses dois polimorfismos funcionais (alelo 2 da IL-1 em IL-1 α 2889 e IL-1 β + 3954) resulta em aumento da produção de citocinas IL-1 α e IL-1 β , e isso desempenha um papel importante em relação a regulação positiva de uma resposta do hospedeiro resultando na destruição do tecido.

Jansson et al.¹⁰⁰ (2005) averiguaram o genótipo *IL1* como indicador de risco para a peri-implantite. Os pacientes positivos para o genótipo da *IL1* não foram mais propensos à perda do implante, no que diz respeito a dor, mobilidade ou infecção. No entanto, foi verificado um efeito sinérgico significativo do genótipo *IL1* e tabagismo.

Laine et al.¹²⁹ (2006) analisaram os polimorfismos do grupo de genes da *IL1* em pacientes com peri-implantite. Um total de 120 pacientes foram incluídos no estudo. Setenta e um pacientes apresentavam peri-implantite em um ou mais implantes e 49 pacientes saudáveis (controle) com mucosa peri-implantar hígida foram selecionados. Os implantes estavam em função há pelo menos 2 anos. Diferenças significativas foram encontradas na taxa de portadores do alelo 2 no gene IL1-RN entre pacientes com peri-implantite e controles. A análise de regressão logística, considerando o tabagismo, sexo e idade, confirmou a associação entre os portadores do alelo 2 do IL-1-RN e peri-implantite. No entanto, as frequências dos genótipos do alelo IL-1 α (-889), IL-1 β (-511) e IL1- β (+3954) não diferiram entre os pacientes com peri-implantite e os controles. Futuros estudos prospectivos envolvendo um grande número de pacientes são necessários para confirmar essa associação.

Lachmann et al.¹²⁷ (2007) realizaram um estudo transversal em uma amostra limitada sobre pacientes com recall de implantes com e sem sinais clínicos de peri-implantite, não encontraram nenhum efeito do genótipo (IL1- β (+ 3954) ou IL-1 α (-889)) nas associações entre o volume de fluido crevicular peri-implantar e as concentrações de mediadores inflamatórios creviculares.

Cury et al.⁴⁹ (2009) avaliaram a relação entre o TNF α (-308) e a peri-implantite, os autores relataram que o polimorfismo no alelo 2 do TNF α (-308) não indicava aumento do risco de peri-implantite.

Hamdy, Ebrahim⁹⁰ (2011) analisando 25 casos com implantes sadios e 25 com diagnóstico de peri-implantite relataram a combinação do alelo 2 da IL-1 (IL-1 α (-889) e IL-1 β (+3954)) atuar como um indicador de risco para peri-implantite.

Melo et al.¹⁵⁵ (2012) não encontraram nenhuma diferença na concentração de IL-1b e IL-6 entre indivíduos com tecidos peri-implantares saudáveis ou inflamados

Dereka et al.⁵⁹ (2012) realizaram uma revisão sistemática para avaliar a relação entre polimorfismos genéticos e complicações biológicas em implantes dentários. Com base nos resultados de quatro estudos, não houve evidência para apoiar a associação entre perda precoce de implantes e genótipos de *IL1*, *IL2*, *IL6*, *TNFA* ou *TGF- β 1*. Em dois dos três estudos que avaliaram peri-implantite em relação ao genótipo *IL1*, os achados indicam que os polimorfismos do gene *IL1RN* (intron 2), *IL1 α* (-899), *IL1 β* (+3954) foram correlacionados aumento da infecção e destruição do tecido peri-implantar. Nenhuma associação óbvia entre polimorfismos genéticos e falha do implante dentário em termos de complicações biológicas pôde ser observada, embora uma tendência deva ser sublinhada, mostrando a potencial ligação entre o genótipo da *IL1* e peri-implantite.

Kadkhodazadeh et al.^{106, 108, 109} (2012, 2013a, b) em um grupo de cerca de 200 indivíduos iranianos, dos quais cerca de 40 indivíduos apresentaram peri-implantite, relataram que o genótipo CC do polimorfismo do gene *IL17* (rs10484879), um polimorfismo do (osteoprotegerina) gene *OPG* (G1181C) e o genótipo CT do polimorfismo do gene *RANKL* rs9533156 podem ser indicadores para a peri-implantite. Um polimorfismo do gene *IL17R*, no entanto, não parece afetar a incidência de peri-implantite¹⁰⁷.

Casado et al.³⁴ (2013), investigaram a associação entre o polimorfismo da *IL6* (G174C) e a susceptibilidade a doenças peri-implantares, bem como a susceptibilidade à periodontite crônica. Embora os resultados demonstrem que a frequência do genótipo *IL6* (174GG) e do alelo G é diferente entre pacientes saudáveis e doentes, podendo ser um indicador comum de risco para ambas as doenças periodontais crônicas e peri-implantares, esses resultados devem ser interpretados com cautela devido ao número muito pequeno de pacientes (n=20) que foram incluídos neste estudo.

Rakic et al.²⁰¹ (2015) em publicação avaliando a possível associação entre os polimorfismos de nucleotídeo único CD14-159 C/T e TNF α -308 A/G com peri-implantite em

uma população de 369 indivíduos caucasianos, ambos os polimorfismos foram encontrados associados a peri-implantite.

Apesar de todos os estudos disponíveis na literatura, e seus resultados controversos, atualmente não está claro se esses fatores de risco estão ou não associados ao desenvolvimento de doenças peri-implantares²⁶⁹.

3.7 Presença/Ausência de Mucosa Queratinizada

O tecido mole ao redor de implantes dentários osseointegrados saudáveis compartilha características anatômicas e funcionais com a gengiva ao redor dos dentes. A microestrutura foi descrita em modelos de cães e em tecidos humanos. A superfície externa da mucosa peri-implantar é revestida por um epitélio oral queratinizado estratificado que é contínuo com um epitélio juncional ligado à superfície de titânio por uma lâmina basal e por hemidesmossomas. O epitélio juncional não-queratinizado de 2mm de comprimento apresenta apenas algumas camadas celulares espessas na porção apical e separadas do osso alveolar por 1 a 2mm de tecido conjuntivo rico em colágeno. Essa barreira biológica de 3 a 4mm, formada independentemente da espessura original da mucosa, protege a zona de osseointegração dos fatores liberados do biofilme bacteriano e da cavidade oral²².

A mucosa queratinizada peri-implantar está firmemente ligada ao osso subjacente e constitui uma barreira funcional entre o ambiente oral e os implantes subjacentes. No entanto, após a extração dos dentes, ocorre a reabsorção do osso circundante e da gengiva queratinizada, o que pode resultar em deficiência dessa mucosa durante a subsequente instalação do implante. A necessidade da presença da mucosa queratinizada ao redor dos implantes têm sido amplamente discutida. A mucosa peri-implantar é semelhante à gengiva ao redor dos dentes quanto à função e resposta do hospedeiro à infecção²⁸⁹.

Durante o desenvolvimento inicial dos implantes endósseos, o estabelecimento de um tecido conjuntivo denso circundante ao colar do implante para estabilidade do implante a longo prazo foi abordado repetidamente^{29, 152, 236}. No entanto, outros estudos subsequentes mostraram que os implantes tinham uma alta taxa de sobrevivência, independentemente da presença ou ausência de mucosa queratinizada⁷². Atualmente, além de alcançar alta sobrevivência do implante, a manutenção de implantes com carga funcional em um estado adequado de saúde e estética tornou-se um pré-requisito para o sucesso a longo prazo da restauração do implante. A necessidade de tecido queratinizado ao redor do implante para

manter a saúde e a estabilidade do tecido está, portanto, se tornando uma preocupação crescente¹⁸⁸.

Tradicionalmente, a mucosa queratinizada foi reconhecida para manter tecidos gengivais saudáveis e prevenir a recessão gengival. Particularmente, acredita-se que o sucesso dos implantes dependa da habilidade da mucosa em conferir o papel protetor biológico apropriado entre o ambiente bucal e os implantes²⁶³. De fato, uma boa higiene bucal é muito difícil de conseguir ao redor de restaurações dentárias sem a proteção de uma faixa de tecido gengival queratinizado. Portanto, a fim de alcançar a saúde peri-implantar estável a longo prazo, é importante obter uma vedação de tecido mole adequada ao redor de implantes e/ou restaurações²⁸⁴. Alguns estudos^{91, 187} mostraram o uso de enxertos livres de tecidos moles para aumentar a gengiva queratinizada em conjunto com a colocação de implantes ou após a restauração de um implante. A justificativa para a realização dos procedimentos inclui tornar o controle da placa mais eficaz, facilitando a tomada de impressões pelo dentista restaurador e dissipando a tração muscular e frenal, e possivelmente evitando recessão adicional^{47, 178}.

Defeitos de tecido mole ou tecido mole de má qualidade na área de instalação de implantes tem sido considerado um fator de risco para o desenvolvimento de peri-implantite²⁴⁶. Isso está provavelmente relacionado à associação de falta de mucosa queratinizada adequada ao redor dos implantes endósseos com maior acúmulo de biofilme, inflamação tecidual, recessão gengival e perda de inserção. Várias investigações anteriores indicaram que o tecido queratinizado insuficiente predispõe os indivíduos à doença peri-implantar^{183, 188}.

Assim, é possível especular que os implantes podem ser mantidos em uma condição saudável, mesmo em casos de uma largura inadequada de mucosa queratinizada; no entanto, a ausência de mucosa queratinizada associada à má higiene bucal é um fator de risco relevante para o desenvolvimento da doença peri-implantar. Isso é particularmente verdadeiro quando os pacientes sem mucosa queratinizada são categorizados como sujeitos com biótipo gengival fino³⁹. Poli et al.¹⁸³ (2016) mostraram que um biótipo fino foi associado com maiores porcentagens de sangramento a sondagem (38,5%) em comparação com pacientes com biótipo grosso (48,2%). Esse resultado pode ser atribuído a tecidos mais finos, sendo mais friáveis, menos vascularizados e acompanhados de ossos subjacentes mais finos. Além disso, um biótipo gengival fino está associado a uma largura biológica mais superficial em comparação com um biótipo grosso. Como consequência, um biótipo fino é mais suscetível à invasão da largura biológica, resultando em recessão tecidual marginal e perda óssea

alveolar¹⁴⁸. Assim, semelhante ao tecido gengival, o tecido mole peri-implantar fino é mais suscetível à recessão dos tecidos moles em comparação com o tecido mole peri-implantar grosso. Portanto, um biótipo de tecido fino associado à ausência de mucosa queratinizada está associado a um risco aumentado de desfechos desfavoráveis ao tratamento após intervenções cirúrgicas²⁶⁵. De fato, um biótipo espesso reage com a formação de bolsas periodontais e defeitos intraósseos, enquanto um biótipo fino responde com recessões gengivais¹¹¹. Esses resultados corroboram os de um estudo anterior que relatou aumento da reabsorção de tecidos moles e duros para restabelecer uma dimensão da mucosa peri-implantar saudável, especialmente em um biótipo fino¹⁴². Esta explicação se compara favoravelmente a uma observação de que a distância entre o nível da plataforma do implante e o nível ósseo foi maior em indivíduos com peri-implantite, indicando que a recessão dos tecidos moles é consequência de perda óssea e este evento influencia negativamente a saúde do tecido peri-implantar²⁰³.

Roos jansaker et al.²²¹ (2006) estudaram o papel da mucosa queratinizada como um fator de risco na doença peri-implantar e examinou 218 pacientes tratados com implantes de titânio. Uma análise de potenciais variáveis para desenvolvimento da mucosite peri-implantar e peri-implantite foi realizada, porém não foi encontrada associação entre a ausência de mucosa queratinizada e a doença peri-implantar.

Zigdon, Machtei²⁸⁶ (2008) realizaram um ensaio clínico retrospectivo incluindo 63 pacientes, o objetivo foi investigar a associação entre a largura e a espessura da mucosa queratinizada ao redor de implantes com certos parâmetros clínicos e imunológicos. Todos os pacientes incluídos no estudo contribuíram com pelo menos um implante em função, por no mínimo 1 ano. Fumantes foram incluídos e todos os implantes tiveram a mesma topografia da superfície. Além do exame clínico, amostras de fluido crevicular peri-implantar foram coletadas para os níveis de prostaglandina E2 (PgE2). A higiene oral foi geralmente boa e, em geral, os sinais de mucosite peri-implantar mostraram apenas uma pequena correlação com a largura e espessura da mucosa queratinizada.

Schrott et al.²³⁷ (2009) observaram que, em pacientes com bons registros de higiene, a presença de pelo menos 2mm de mucosa queratinizada foi significativa para minimizar o sangramento e o acúmulo de placa na superfície lingual e a recessão dos tecidos moles na superfície vestibular dos implantes em função. Portanto, os autores sugeriram que, em locais com mucosa queratinizada insuficiente, uma atenção especial deve ser direcionada na manutenção das superfícies linguais e que uma recessão mais elevada deve ser esperada na superfície vestibular dos implantes.

Wennström, Derks²⁷⁷ (2012) revisaram 19 artigos e concluíram que, pelo menos em pacientes com controle adequado de placa, as evidências ainda são limitadas para apoiar a necessidade de mucosa queratinizada ao redor dos implantes dentários como condição para manter a estabilidade e a saúde dos tecidos a longo prazo. No entanto, sob uma perspectiva clínica, os autores ainda recomendam que os esforços devem ser maximizados para preservar a mucosa queratinizada existente durante os procedimentos de implante.

Gobbato et al.⁷⁸ (2013) realizaram uma revisão sistemática e verificaram que a redução da largura da mucosa queratinizada ao redor dos implantes (<2mm) estava associada a parâmetros clínicos de inflamação e má higiene bucal.

Frisch et al.⁷² (2015) compararam sítios com um ganho de mucosa queratinizada de aproximadamente 3mm após cirurgia mucogengival, com sítios com menos de 1mm de mucosa queratinizada por um período em função de aproximadamente 10 anos. Os autores concluíram que pelo menos para os pacientes que frequentam um programa regular de higiene de suporte, não foram encontradas diferenças significativas na incidência a longo prazo da doença peri-implantar, independentemente da presença ou ausência de mucosa queratinizada.

Pranskunas et al.¹⁸⁸ (2016) mostraram que implantes com zonas estreitas de tecido queratinizado (<2mm) tinham significativamente mais placas e sinais de inflamação do que aqueles com zonas mais largas de gengiva queratinizada (≥ 2 mm). Esses achados são corroborados por estudos prévios^{26, 27, 218, 252} que demonstraram que a ausência de mucosa queratinizada adequada em implantes, especialmente em implantes posteriores, estava associada a maior acúmulo de placa e inflamação gengival.

Alguns estudos não foram capazes de encontrar uma associação clara entre a ausência de mucosa peri-implantar queratinizada e a doença peri-implantar^{93, 225, 239}. Os resultados obtidos no estudo de Poli et al.¹⁸³ (2016) mostram que a presença ou ausência de mucosa queratinizada não influencia a probabilidade de desenvolver mucosite peri-implantar, porém corroboram com resultados relatados em uma revisão sistemática, enfatizando a importância de uma zona adequada de implantes circunvizinhos de mucosa queratinizada, de modo que uma melhor saúde dos tecidos peri-implantares possa ser alcançada³⁰.

Kumar et al.¹²⁶ (2018) investigaram a relação entre peri-implantite e presença de mucosa queratinizada e concluíram que enquanto o tecido queratinizado <2mm emergiu como um discriminante entre saúde e doença, não foi possível ter poder preditivo significativo no algoritmo de classificação. Isso pode indicar que o efeito não foi grande o

suficiente para atender ao tamanho da amostra do grupo (58 implantes, 36 apresentando peri-implantite).

Alguns autores^{118, 234, 276} relataram que, em boas condições de higiene bucal, a gengiva marginal ao redor dos implantes estava clinicamente saudável, mesmo quando não havia mucosa queratinizada. Controversamente, mais pesquisadores^{2, 26, 27, 42, 93, 218, 230, 252} com dados mais recentes relataram uma associação entre a sobrevivência do implante e a largura da mucosa queratinizada.

4. DISCUSSÃO

O objetivo desta monografia foi realizar uma revisão de literatura com o intuito de identificar e explanar os potenciais fatores de risco relacionados ao paciente e que estão associados ao desenvolvimento das doenças peri-implantares, de acordo com a sua definição e características clínicas.

Embora existam variações técnicas, a maioria das descrições para doenças peri-implantares atualmente em uso, são equivalentes no sentido de que todas elas pressupõem inflamação gengival marginal e o colapso do tecido ósseo circundante ao implante¹³⁰. Também permanecem dúvidas sobre o quanto a perda óssea é considerada normal e fisiológica após a colocação do implante. Os critérios propostos em 1993 permitem 1mm de perda óssea no primeiro ano após a instalação e um adicional de 0,1mm de perda óssea por ano⁶. Porém, o estudo de Heitz-Mayfield et al.⁹³ (2008) demonstrou a possibilidade de perda óssea peri-implantar acelerada, resultando em taxas de incidência mais altas ao longo do tempo, sugerindo que o diagnóstico precoce e o tratamento da peri-implantite podem prevenir a degradação tecidual. Neste mesmo estudo foi proposto que os verdadeiros fatores de risco só podem ser identificados por estudos prospectivos longitudinais. Quatro anos depois, em um relatório de consenso do VIII Workshop Europeu em Periodontologia, foram discutidas as evidências e os processos necessários para definir os fatores de risco, em termos de desenho do estudo^{233, 268}. Foi discutido que, inicialmente, estudos transversais ou estudos caso-controle e uma análise estatística de regressão única podem identificar fatores de risco presumíveis. O emprego adicional de uma análise de regressão múltipla poderia ser útil na identificação de potenciais fatores de convergência. A validação desses fatores de risco requer o uso de estudos prospectivos de coorte cujos resultados são reprodutíveis em diferentes populações^{233, 268}.

Dados sobre a prevalência de peri-implantite e periodontite devem ser considerados com grande cautela. Afirmar que indivíduos com história ou presença de periodontite com implantes estão em maior risco pode parecer lógico, mas também presumiria que a etiologia infecciosa e a resposta imune do hospedeiro predisponente para doença são as mesmas²⁰⁵. Existem dados insuficientes sobre a microbiota em indivíduos que desenvolvem peri-implantite. De acordo com um estudo que incluiu 213 indivíduos, a microbiota nos locais dos implantes não diferiu comparando indivíduos dentados ou não ou então pelo *status* do implante²¹⁰.

Vários estudos demonstraram que pacientes com história prévia de periodontite são mais propensos a apresentar doenças peri-implantares^{117, 162, 205, 245}. É encontrado na literatura uma concordância em relação ao impacto negativo que as más condições periodontais causam no sucesso do implante, porém, também é de conhecimento que programas de manutenção dos tecidos periodontais podem aumentar a taxa de sucesso de implantes, mesmo em pacientes com história de doença periodontal^{45, 181, 292} desde que não inclua história de periodontite agressiva²⁵⁸.

O sucesso a longo prazo dos implantes dentários de titânio colocados em pacientes com história de periodontite foi abordado em várias revisões recentes^{115, 191, 235, 273}. Em algumas dessas revisões, dados de curto prazo de 5 anos foram incluídos^{115, 191} e em três revisões^{115, 191, 273}, os dados dos estudos sem um grupo controle foram incluídos. Ao fazer isso e também incluindo estudos com taxas de sobrevivência, taxas de sucesso ou as chamadas falhas como variáveis de resultado, é difícil obter uma resposta clara se a peri-implantite é mais prevalente em indivíduos com história de periodontite do que em indivíduos sem história de periodontite.

O estudo recente de Arunyanak et al, (2019) avaliou 200 pacientes com implantes usando exames clínicos e radiográficos durante as consultas de manutenção periodontal revelou que pacientes com histórico de periodontite crônica tiveram uma prevalência significativa de aproximadamente 25% maior de peri-implantite em comparação com aqueles sem histórico de doença periodontal que ficaram em torno de 10%. Pacientes com histórico de periodontite crônica, especialmente aqueles com doença periodontal grave, tiveram um risco 2,5 vezes maior de peri-implantite. O estado de saúde peri-implantar estava significativamente associado ao status periodontal passado, status de manutenção e status periodontal atual.

O estudo de Saaby et al.²²⁵ (2016) indicou que a história prévia de periodontite e o tabagismo foram importantes fatores de risco para o aumento da gravidade da peri-implantite, enquanto a presença concomitante desses dois fatores de risco não aumentou ainda mais a gravidade da peri-implantite, em comparação a eles isolados.

A relação entre tabagismo e peri-implantite ainda é muito controversa, já que estudos mais identificados não conseguiram encontrar diferenças significativas na incidência de peri-implantite comparando pacientes fumantes e não-fumantes^{45, 117, 121, 145, 203, 33, 60, 243, 245, 255}. Outros estudos demonstraram uma correlação entre tabagismo e maior prevalência de doenças peri-implantares^{93, 94, 139, 162, 213}. Em dois artigos, uma diferença estatística foi relatada entre paciente fumantes e não-fumantes^{221, 258}. Em um estudo retrospectivo de Rinke et al.²¹³ (2011), a peri-implantite foi claramente associada ao tabagismo. Outro artigo retrospectivo recente que avaliou 172 indivíduos com peri-implantite e 98 indivíduos com hábito de fumar como fator de risco para a saúde peri-implantar não contribuiu significativamente para o desfecho²⁰³.

Assim, a informação disponível sobre o risco de tabagismo em relação à peri-implantite

é insuficiente para identificar o tabagismo como fator de risco para peri-implantite. De acordo com a busca na literatura atual, embora ainda precise alcançar um consenso global, os pacientes que se enquadram nesse grupo devem ser aconselhados sobre o possível risco aumentado de apresentar falha do implante, ainda mais quando este hábito está associado a uma história de doença periodontal prévia, como é muitas vezes relacionado.

Ainda existem dados limitados disponíveis sobre possíveis associações entre doenças sistêmicas e o desenvolvimento da peri-implantite. Entretanto, um estudo de curto prazo, incluindo indivíduos com mais idade, não conseguiu mostrar que condições sistêmicas, incluindo doenças cardiovasculares, estavam associadas a complicações do implante e perda óssea¹³². Com base nas evidências limitadas disponíveis de peri-implantite, ele pode estar relacionado a doenças em geral, como DM e doenças cardiovasculares, mas pesquisas adicionais são necessárias para verificar isso em maiores populações de pacientes.

A terapia com implantes tem se mostrado segura e com uma alta taxa de sucesso, embora haja certas condições que podem afetar a previsibilidade dos resultados: uma delas é quando um paciente que recebe implantes é portador de DM, devido às características particulares da doença no processo de osseointegração^{8, 125, 159}. Alguns pacientes com DM não conseguem manter o controle glicêmico adequado, mostrando valores médios de HbA1c entre 8,5% e 9%, fato esse que caracteriza o diabetes descompensado¹¹⁹.

Foi demonstrado que o DM bem controlado não é contra-indicado para o tratamento com implantes²²⁸. Em contrapartida, foi relatado uma menor taxa de sobrevivência de implantes em pacientes portadores de DM^{68, 167}. Alguns estudos encontraram aumento da perda óssea alveolar em pacientes com DM em comparação a indivíduos saudáveis^{102, 262}. Esse evento pode ser explicado pelo aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (como a IL-1 β , L-6 e TNF- α) no soro e fluido crevicular gengival devido à interação acelerada dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) em pacientes com DM^{44, 81}. De acordo com estas informações, para pacientes com DM, parece indiscutível que a conscientização do paciente e o controle do nível glicêmico devem ser levados em consideração sempre que o tratamento com implantes for necessário, apesar que as evidências atuais não permitam uma conclusão definitiva de que os pacientes com DM têm uma prevalência de peri-implantite aumentada¹⁷¹.

Em relação a má higiene oral, vários estudos clínicos demonstraram uma associação entre doenças periodontais com acúmulo de biofilme e falha do implante e/ou peri-implantite, porém, este fato pode ter sido influenciado por fatores de confusão, como a susceptibilidade do paciente à infecção, tabagismo e estado geral de saúde do indivíduo. O acúmulo de biofilme ao longo dos implantes certamente acarreta alterações inflamatórias²⁰⁶ que, quando não tratadas, podem resultar em perda óssea marginal^{93, 171}. No estudo de Renvert et al.²⁰⁴ (2018), dados baseados em escores de biofilme e índice gengival identificaram que os níveis

de higiene bucal tanto nos implantes quanto nos dentes pioraram entre os exames. Durante a pesquisa, muitos pacientes receberam cuidados de suporte com pouca frequência e este pode ter sido um fator importante já que muitos participantes do estudo apresentavam má higiene oral e, posteriormente, um diagnóstico de mucosite peri-implantar. No entanto, é possível que a falha do implante também possa resultar de outras causas. Nos últimos anos, a natureza infecciosa das doenças peri-implantares têm sido questionada, e outros mecanismos para a perda óssea marginal foram propostos¹⁹⁰. Entretanto, não há evidências de perda óssea peri-implantar na ausência de formação de biofilme. Obviamente, uma superfície de implante abrigoando o biofilme torna-se um mecanismo de gatilho para a resposta do hospedeiro, levando a uma lesão inflamatória e/ou infecciosa.

Quando se trata de avaliar o impacto potencial de diferentes polimorfismos na susceptibilidade de peri-implantite, deve-se notar que a maioria dos estudos mencionados nesta revisão relatam dados de populações de pequeno porte e que vários dos artigos citados provavelmente representam o material de uma mesma população¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. As diferenças nos resultados em relação ao possível impacto dos polimorfismos de nucleotídeo único TNF α - 308 A/G na peri-implantite relatados por Rakic et al.²⁰¹ (2014) e Cury et al.⁴⁹ (2009) pode estar relacionado à diferenças no tamanho da amostra.

As respostas imunes do hospedeiro à infecção podem desempenhar um papel na perda óssea alveolar²⁶⁷. Outros sugeriram que indivíduos com o polimorfismo do gene da *IL1B* 889 e genótipo IL-1 β 13954 podem ter apenas um risco marginalmente elevado de peri-implantite^{67, 127, 129, 292}. Assim, supondo que este polimorfismo genético constitua um risco para a periodontite, este efeito não pode ser transferido para o risco de peri-implantite. Também foi demonstrado que citocinas com potencial para ativar os osteoclastos foram encontradas tanto na periodontite crônica quanto na peri-implantite. Os perfis de citocinas diferiram em que a IL-1 α foi a citocina mais prevalente na peri-implantite, enquanto o TNF- α foi a citocina mais comum na periodontite crônica¹²³. Por outro lado, vários estudos sugeriram semelhanças na presença de células hospedeiras em implantes com peri-implantite e dentes naturais com periodontite^{20, 21, 184}. Um grande infiltrado de células B foi demonstrado tanto na peri-implantite quanto nas lesões de periodontite. Em um estudo de Gualini, Berghundh⁸⁷ (2003), os autores demonstraram que as células produtoras de elastase eram comuns em lesões de peri-implantite, possivelmente indicando um tipo mais agudo de infecção do que em periodontite.

As discrepâncias descritas entre os estudos destacam as limitações da pesquisa existente, tornando difícil extrair conclusões sólidas. Embora os traços genéticos possam

influenciar a resposta inflamatória e, conseqüentemente, serem um importante indicador de risco para a peri-implantite, os dados disponíveis sobre a relação entre peri-implantite e características genéticas ainda não estão claros. Uma grande variação de polimorfismos tem sido estudada com resultados conflitantes e nenhum consenso foi verificado em estudos clínicos e revisões⁵⁹, o que limita a possibilidade de se tirar conclusões sobre a importância de características genéticas como fator de risco para a peri-implantite. Os dados atuais não suportam testes genéticos para avaliar o risco de peri-implantite²⁰⁹.

Embora os dados científicos ainda sejam conflitantes e insuficientes para demonstrar o papel de que a mucosa queratinizada pode desempenhar na longevidade dos implantes osseointegráveis^{78, 230, 277}, a presença de mucosa queratinizada sobre a prevalência de peri-implantite ainda não são esclarecidos e abundantes na literatura e, aparentemente, ainda necessitam de mais investigações antes de se obter evidências científicas consensuais. A literatura parece apoiar que o tipo e a qualidade dos tecidos moles ao redor dos implantes têm um papel importante na obtenção de resultados estéticos a longo prazo. Algumas publicações revelaram que os implantes utilizados para substituições imediatas de um único dente em áreas estéticas de indivíduos com fenótipos gengivais finos são mais propensos a sofrer uma recessão contínua do tecido gengival do que aqueles colocados sob as mesmas condições em indivíduos com um fenótipo gengival grosso^{110, 169 38}. Após 1 ano de carga do implante dentário, pacientes com biótipos gengivais finos e que não foram incluídos em programas de manutenção periodontal tiveram uma perda óssea média de 0,78mm, enquanto os pacientes com um biótipo gengival grosso sob a mesma condição tiveram uma perda óssea média de 0,09mm³. Assim, outros ensaios clínicos prospectivos são necessários para elucidar o papel da largura da mucosa queratinizada e da espessura da mucosa na manutenção da saúde peri-implantar.

Um estudo de Lin et al. (2019) indicou através de uma revisão sistemática sobre estudos publicados recentemente que pacientes com terapia de suporte e manutenção dos tecidos peri-implantares apresentaram uma taxa de sobrevivência dos implantes significativamente maiores comparados com pacientes que não realizaram terapia de suporte, assim como menor prevalência de peri-implantite e mucosite peri-implantar.

Considerando o aumento anual no número de substituições de dentes perdidos por implantes, as doenças peri-implantares tornaram-se um desafio. De acordo com uma revisão, mais estudos são necessários para confirmar a eficácia das terapias atuais propostas para o tratamento da peri-implantite. Entretanto, é consenso que avaliações clínicas e radiográficas periódicas a longo prazo dos tecidos peri-implantares são necessárias^{4, 232}. Assim, prestando atenção à mucosite peri-implantar, deve ser possível reduzir o desenvolvimento de futuras peri-implantites. O cuidado de suporte deve, portanto, se concentrar no tratamento da mucosite peri-implantar e melhorar as medidas diárias de higiene bucal do paciente. Manter uma boa higiene

nos implantes é um elemento-chave para evitar a mucosite peri-implantar e a peri-implantite^{104, 204}.

O estudo de Mameno et al. (2019) realizado com 477 pacientes tratados com 1420 implantes avaliou a incidência de peri-implantite e teve como objetivo identificar potenciais indicadores de risco associados. O mesmo analisou varios critérios como localização, tamanho, tipo de conexão, protocolo cirúrgico, tipo de fixação, largura mínima do tecido queratinizado ao redor dos implantes, as profundidades de sondagem peri-implantar, o sangramento peri-implantar e a supuração peri-implantar, além de exames radiográficos iniciais e de acompanhamento, a peri-implantite ocorreu em 15,3% dos pacientes sendo correlacionados como indicadores de risco para peri-implantite a idade, controle inadequado da placa, inserção na maxila e menor suporte oclusal de dentes naturais.

Cirurgiões-dentistas há muito reconhecem que nem todos os implantes em indivíduos de alto risco falham e nem todos os implantes em pacientes de baixo risco são bem-sucedidos. Portanto, fatores relacionados ao paciente, como DM e tabagismo, não são suficientes para prever os resultados de implantes individuais em pacientes com múltiplas restaurações apoiadas em implantes¹²⁶. Por fim, além de todos os fatores de risco aqui já explanados, o tempo em função de um implante também pode estar associado à doença peri-implantar. De fato, a proporção de pacientes com implantes com mais de 10 anos apresentou um percentual de peri-implantite muito maior (38,4%) do que os demais (17,6%). Infelizmente, considerando o fato de que mais e mais implantes são colocados a cada ano, esta informação nos adverte ao fato de que provavelmente teremos que lidar com muitas peri-implantites nos próximos anos¹⁴⁵.

5. CONCLUSÃO

Dentro dos limites desta revisão, é possível concluir que a etiologia da peri-implantite é muito complexa. De fato, um modelo de multicausalidade para explicar a peri-implantite poderia ser aplicado, já que muitos indicadores de risco não são necessários nem suficientes para produzir a doença por si próprios e uma ação conjunta de vários fatores de risco pode ser necessária para resultar na doença. A remoção de um único indicador de risco não levará necessariamente à cura e prevenção da doença. Assim sendo, muitos fatores podem desempenhar um papel no desenvolvimento da doença ao redor de implantes e um diagnóstico correto da etiologia é quase impossível. Em consequência, o resultado da terapia para peri-implantite pode depender do gerenciamento de vários fatores desencadeantes.

Os estudos citados na presente revisão elucidam ainda mais a necessidade de investigações longitudinais sobre as variáveis de risco e o processo inflamatório que afeta os tecidos peri-implantares, uma vez que destacam resultados controversos. Estes estudos prospectivos são necessários para estabelecer a causalidade de um determinado fator de risco e devem identificar e esclarecer os potenciais efeitos de risco de variáveis demográficas, comportamentais e biológicas em processos inflamatórios que poderiam levar à doença peri-implantar. Por último e não menos importante, um programa de manutenção de suporte é essencial para o sucesso a longo prazo dos tratamentos reabilitadores com implantes dentários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abrahamsson I, Berglundh T, Lindhe J. Soft tissue response to plaque formation at different implant systems. A comparative study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 1998; 9: 73-9.
2. Adibrad M, Shahabuei M, Sahabi M. Significance of the width of keratinized mucosa on the health status of the supporting tissue around implants supporting overdentures. *J Oral Implantol.* 2009; 35: 232-7.
3. Aguirre-Zorzano LA, Vallejo-Aisa FJ, Estefania-Fresco R. Supportive periodontal therapy and periodontal biotype as prognostic factors in implants placed in patients with a history of periodontitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013; 18: 786-92.
4. Al-Juboori MJ, Magno Filho LC. The influence of flap design and technique on dental implant success, prognosis and morbidity: mini review. *Int J Contemp Dental Med Rev.* 2015; 1-4.
5. Albandar JM. Periodontal diseases in North America. *Periodontol 2000.* 2002; 29: 31-69.
6. Albrektsson T, Zarb GA. Current interpretations of the osseointegrated response: clinical significance. *Int J Prosthodont.* 1993; 6: 95-105.
7. Alissa R, Oliver RJ. Influence of prognostic risk indicators on osseointegrated dental implant failure: a matched case-control analysis. *J Oral Implantol.* 2012; 38: 51-61.
8. Alsaadi G, Quirynen M, Komarek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection. *J Clin Periodontol.* 2007; 34: 610-7.
9. Aoki M, Takanashi K, Matsukubo T, Yajima Y, Okuda K, Sato T, et al. Transmission of periodontopathic bacteria from natural teeth to implants. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012; 14: 406- 11.
10. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005; 32: 973-83.
11. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2004; 34: 9-21.
12. Armitage GC, Wu Y, Wang HY, Sorrell J, di Giovine FS, Duff GW. Low prevalence of a periodontitis-associated interleukin-1 composite genotype in individuals of Chinese heritage. *J Periodontol.* 2000; 71: 164-71.
13. Ataoglu H, Alptekin NO, Haliloglu S, Gursel M, Ataoglu T, Serpek B, et al. Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. *Clin Oral Implants Res.* 2002; 13: 470-6.
14. Atieh MA, Alsabeeha NH, Faggion CM, Jr., Duncan WJ. The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2013; 84: 1586-98.
15. Attard NJ, Zarb GA. A study of dental implants in medically treated hypothyroid patients. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2002; 4: 220-31.

16. Augthun M, Conrads G. Microbial findings of deep peri-implant bone defects. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997; 12: 106-12.
17. Bain CA, Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1993; 8: 609-15.
18. Balasubramanian SP, Cox A, Brown NJ, Reed MW. Candidate gene polymorphisms in solid cancers. *Eur J Surg Oncol*. 2004; 30: 593-601.
19. Becker ST, Beck-Broichsitter BE, Rossmann CM, Behrens E, Jochens A, Wiltfang J. Long-term survival of Straumann dental implants with TPS surfaces: a retrospective study with a follow-up of 12 to 23 years. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016; 18: 480-8.
20. Berglundh T, Donati M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005; 32 Suppl 6: 87-107.
21. Berglundh T, Gislason O, Lekholm U, Sennerby L, Lindhe J. Histopathological observations of human periimplantitis lesions. *J Clin Periodontol*. 2004; 31: 341-7.
22. Berglundh T, Lindhe J. Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited. *J Clin Periodontol*. 1996; 23: 971-3.
23. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res*. 1991; 2: 81-90.
24. Berglundh T, Lindhe J, Marinello C, Ericsson I, Liljenberg B. Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 1992; 3: 1-8.
25. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res*. 1993; 28: 500-10.
26. Bouri A, Jr., Bissada N, Al-Zahrani MS, Faddoul F, Nouneh I. Width of keratinized gingiva and the health status of the supporting tissues around dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2008; 23: 323-6.
27. Boynuegri D, Nemli SK, Kasko YA. Significance of keratinized mucosa around dental implants: a prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res*. 2013; 24: 928-33.
28. Bragger U, Burgin WB, Hammerle CH, Lang NP. Associations between clinical parameters assessed around implants and teeth. *Clin Oral Implants Res*. 1997; 8: 412-21.
29. Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1969; 3: 81-100.
30. Brito C, Tenenbaum HC, Wong BK, Schmitt C, Nogueira-Filho G. Is keratinized mucosa indispensable to maintain peri-implant health? A systematic review of the literature. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2014; 102: 643-50.

31. Carcuac O, Jansson L. Peri-implantitis in a specialist clinic of periodontology. Clinical features and risk indicators. *Swed Dent J*. 2010; 34: 53-61.
32. Carvalho MD, Benatti BB, Cesar-Neto JB, Nociti FH, Jr., da Rocha Nogueira Filho G, Casati MZ, et al. Effect of cigarette smoke inhalation and estrogen deficiency on bone healing around titanium implants: a histometric study in rats. *J Periodontol*. 2006; 77: 599-605.
33. Casado PL, Pereira MC, Duarte ME, Granjeiro JM. History of chronic periodontitis is a high risk indicator for peri-implant disease. *Braz Dent J*. 2013; 24: 136-41.
34. Casado PL, Villas-Boas R, de Mello W, Duarte ME, Granjeiro JM. Peri-implant disease and chronic periodontitis: is interleukin-6 gene promoter polymorphism the common risk factor in a Brazilian population? *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013; 28: 35-43.
35. Cesar-Neto JB, Benatti BB, Sallum EA, Casati MZ, Nociti FH, Jr. The influence of cigarette smoke inhalation and its cessation on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats. *J Periodontal Res*. 2006; 41: 118-23.
36. Chapple IL, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*. 2013; 40 Suppl 14: 106-12.
37. Chen H, Liu N, Xu X, Qu X, Lu E. Smoking, radiotherapy, diabetes and osteoporosis as risk factors for dental implant failure: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8: e71955.
38. Chen ST, Buser D. Clinical and esthetic outcomes of implants placed in postextraction sites. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009; 24 Suppl: 186-217.
39. Chen ST, Darby IB, Reynolds EC, Clement JG. Immediate implant placement postextraction without flap elevation. *J Periodontol*. 2009; 80: 163-72.
40. Cho-Yan Lee J, Mattheos N, Nixon KC, Ivanovski S. Residual periodontal pockets are a risk indicator for peri-implantitis in patients treated for periodontitis. *Clin Oral Implants Res*. 2012; 23: 325-33.
41. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Periodontally compromised vs. periodontally healthy patients and dental implants: a systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2014; 42: 1509-27.
42. Chung DM, Oh TJ, Shotwell JL, Misch CE, Wang HL. Significance of keratinized mucosa in maintenance of dental implants with different surfaces. *J Periodontol*. 2006; 77: 1410-20.
43. Ciancio SG, Lauciello F, Shibly O, Vitello M, Mather M. The effect of an antiseptic mouthrinse on implant maintenance: plaque and peri-implant gingival tissues. *J Periodontol*. 1995; 66: 962-5.
44. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol*. 2008; 79: 1569-76.
45. Costa FO, Takenaka-Martinez S, Cota LO, Ferreira SD, Silva GL, Costa JE. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol*. 2012; 39: 173-81.

46. Cosyn J, Christiaens V, Koningsveld V, Coucke PJ, De Coster P, De Paepe A, et al. An exploratory case-control study on the impact of IL-1 gene polymorphisms on early implant failure. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016; 18: 234-40.
47. Covani U, Marconcini S, Galassini G, Cornelini R, Santini S, Barone A. Connective tissue graft used as a biologic barrier to cover an immediate implant. *J Periodontol.* 2007; 78: 1644-9.
48. Cullinan MP, Westerman B, Hamlet SM, Palmer JE, Faddy MJ, Lang NP, et al. A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population. *J Clin Periodontol.* 2001; 28: 1137-44.
49. Cury PR, Horewicz VV, Ferrari DS, Brito R, Jr., Sendyk WR, Duarte PM, et al. Evaluation of the effect of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism on the risk of peri-implantitis: a case-control study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009; 24: 1101-5.
50. Danser MM, van Winkelhoff AJ, de Graaff J, van der Velden U. Putative periodontal pathogens colonizing oral mucous membranes in denture-wearing subjects with a past history of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1995; 22: 854-9.
51. Danser MM, van Winkelhoff AJ, van der Velden U. Periodontal bacteria colonizing oral mucous membranes in edentulous patients wearing dental implants. *J Periodontol.* 1997; 68: 209-16.
52. Daubert DM, Weinstein BF, Bordin S, Leroux BG, Flemming TF. Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis. *J Periodontol.* 2015; 86: 337-47.
53. De Bruyn H, Collaert B. The effect of smoking on early implant failure. *Clin Oral Implants Res.* 1994; 5: 260-4.
54. De Sanctis M, Zucchelli G. Interleukin-1 gene polymorphisms and long-term stability following guided tissue regeneration therapy. *J Periodontol.* 2000; 71: 606-13.
55. de Waal YC, Raghoobar GM, Meijer HJ, Winkel EG, van Winkelhoff AJ. Prognostic indicators for surgical peri-implantitis treatment. *Clin Oral Implants Res.* 2016; 27: 1485-91.
56. de Waal YC, Winkel EG, Meijer HJ, Raghoobar GM, van Winkelhoff AJ. Differences in peri-implant microflora between fully and partially edentulous patients: a systematic review. *J Periodontol.* 2014; 85: 68-82.
57. Degidi M, Nardi D, Piattelli A. 10-year prospective cohort follow-up of immediately restored XiVE implants. *Clin Oral Implants Res.* 2016; 27: 694-700.
58. DeLuca S, Zarb G. The effect of smoking on osseointegrated dental implants. Part II: peri-implant bone loss. *Int J Prosthodont.* 2006; 19: 560-6.
59. Dereka X, Mardas N, Chin S, Petrie A, Donos N. A systematic review on the association between genetic predisposition and dental implant biological complications. *Clin Oral Implants Res.* 2012; 23: 775-88.

60. Dvorak G, Arnhart C, Heuberer S, Huber CD, Watzek G, Gruber R. Peri-implantitis and late implant failures in postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol.* 2011; 38: 950-5.
61. Ehmke B, Kress W, Karch H, Grimm T, Klaiber B, Flemmig TF. Interleukin-1 haplotype and periodontal disease progression following therapy. *J Clin Periodontol.* 1999; 26: 810-3.
62. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res.* 2012; 91: 914-20.
63. Ellegaard B, Baelum V, Karring T. Implant therapy in periodontally compromised patients. *Clin Oral Implants Res.* 1997; 8: 180-8.
64. Ericsson I, Berglundh T, Marinello C, Liljenberg B, Lindhe J. Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 1992; 3: 99-103.
65. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci.* 1998; 106: 721-64.
66. Fardal O, Johannessen AC, Olsen I. Severe, rapidly progressing peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 1999; 26: 313-7.
67. Feloutzis A, Lang NP, Tonetti MS, Burgin W, Bragger U, Buser D, et al. IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clin Oral Implants Res.* 2003; 14: 10-7.
68. Ferreira SD, Silva GL, Cortelli JR, Costa JE, Costa FO. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol.* 2006; 33: 929-35.
69. Figueredo CM, Ribeiro MS, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol.* 1999; 70: 1457-63.
70. Fiorellini JP, Nevins ML. Dental implant considerations in the diabetic patient. *Periodontol 2000.* 2000; 23: 73-7.
71. Fransson C, Lekholm U, Jemt T, Berglundh T. Prevalence of subjects with progressive bone loss at implants. *Clin Oral Implants Res.* 2005; 16: 440-6.
72. Frisch E, Ziebolz D, Vach K, Ratka-Kruger P. The effect of keratinized mucosa width on peri-implant outcome under supportive postimplant therapy. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015; 17 Suppl 1: e236-44.
73. Furst MM, Salvi GE, Lang NP, Persson GR. Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clin Oral Implants Res.* 2007; 18: 501-8.
74. Galindo-Moreno P, Fauri M, Avila-Ortiz G, Fernandez-Barbero JE, Cabrera-Leon A, Sanchez-Fernandez E. Influence of alcohol and tobacco habits on peri-implant marginal bone loss: a prospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2005; 16: 579-86.
75. Gamal AY, Bayomy MM. Effect of cigarette smoking on human PDL fibroblasts attachment to periodontally involved root surfaces in vitro. *J Clin Periodontol.* 2002; 29: 763-70.

76. Gemmell E, Seymour GJ. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2004; 35: 21-41.
77. Genco RJ, Jeffcoat M, Caton J, Papapanou P, Armitagwe GC, Grossi S, et al. Consensus report. Periodontal diseases: epidemiology and diagnosis. *Ann Periodontol*. 1996; 1: 216-22.
78. Gobbato L, Avila-Ortiz G, Sohrabi K, Wang CW, Karimbux N. The effect of keratinized mucosa width on peri-implant health: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013; 28: 1536-45.
79. Gorman LM, Lambert PM, Morris HF, Ochi S, Winkler S. The effect of smoking on implant survival at second-stage surgery. *Implant Dent*. 1994; 3: 165-8.
80. Graswinckel JE, van der Velden U, van Winkelhoff AJ, Hoek FJ, Loos BG. Plasma antibody levels in periodontitis patients and controls. *J Clin Periodontol*. 2004; 31: 562-8.
81. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2008; 79: 1585-91.
82. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2003; 74: 391-401.
83. Greenstein G, Hart TC. A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2002; 73: 231-47.
84. Gronert K, Kantarci A, Levy BD, Clish CB, Odparlik S, Hasturk H, et al. A molecular defect in intracellular lipid signaling in human neutrophils in localized aggressive periodontal tissue damage. *J Immunol*. 2004; 172: 1856-61.
85. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol*. 1998; 3: 51-61.
86. Gruica B, Wang HY, Lang NP, Buser D. Impact of IL-1 genotype and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants. *Clin Oral Implants Res*. 2004; 15: 393-400.
87. Gualini F, Berglundh T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *J Clin Periodontol*. 2003; 30: 14-8.
88. Guntch A, Erler M, Preshaw PM, Sigusch BW, Klinger G, Glockmann E. Effect of smoking on crevicular polymorphonuclear neutrophil function in periodontally healthy subjects. *J Periodontol Res*. 2006; 41: 184-8.
89. Haas R, Haimbock W, Mailath G, Watzek G. The relationship of smoking on peri-implant tissue: a retrospective study. *J Prosthet Dent*. 1996; 76: 592-6.
90. Hamdy AA, Ebrahim MA. 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. *J Oral Implantol*. 2011; 37: 325-34.
91. Han TJ, Klokkevold PR, Takei HH. Strip gingival autograft used to correct mucogingival problems around implants. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1995; 15: 404-11.

92. Hardt CR, Grondahl K, Lekholm U, Wennstrom JL. Outcome of implant therapy in relation to experienced loss of periodontal bone support: a retrospective 5- year study. *Clin Oral Implants Res.* 2002; 13: 488-94.
93. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol.* 2008; 35: 292-304.
94. Heitz-Mayfield LJ, Huynh-Ba G. History of treated periodontitis and smoking as risks for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009; 24 Suppl: 39-68.
95. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Antimicrobial treatment of peri-implant diseases. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004; 19 Suppl: 128-39.
96. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2010; 53: 167-81.
97. Hinode D, Tanabe S, Yokoyama M, Fujisawa K, Yamauchi E, Miyamoto Y. Influence of smoking on osseointegrated implant failure: a meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2006; 17: 473-8.
98. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol.* 2001; 6: 125-37.
99. Jansen VK, Conrads G, Richter EJ. Microbial leakage and marginal fit of the implant-abutment interface. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997; 12: 527-40.
100. Jansson H, Hamberg K, De Bruyn H, Bratthall G. Clinical consequences of IL-1 genotype on early implant failures in patients under periodontal maintenance. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2005; 7: 51-9.
101. Javed F, Al-Hezaimi K, Salameh Z, Almas K, Romanos GE. Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Cytokine.* 2011; 53: 8-12.
102. Javed F, Nasstrom K, Benchimol D, Altamash M, Klinge B, Engstrom PE. Comparison of periodontal and socioeconomic status between subjects with type 2 diabetes mellitus and non-diabetic controls. *J Periodontol.* 2007; 78: 2112-9.
103. Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: a systematic literature review. *J Periodontol.* 2009; 80: 1719-30.
104. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Aass AM, Demirel K, Derks J, et al. Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol.* 2015; 42 Suppl 16: S152-7.
105. Ji YJ, Tang ZH, Wang R, Cao J, Cao CF, Jin LJ. Effect of glycine powder air-polishing as an adjunct in the treatment of peri-implant mucositis: a pilot clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2014; 25: 683- 9.
106. Kadkhodazadeh M, Baghani Z, Ebadian AR, Youssefi N, Mehdizadeh AR, Azimi N. IL-17 gene polymorphism is associated with chronic periodontitis and peri-implantitis in Iranian patients: a cross-sectional study. *Immunol Invest.* 2013; 42: 156-63.

107. Kadkhodazadeh M, Ebadian AR, Amid R, Youssefi N, Mehdizadeh AR. Interleukin 17 receptor gene polymorphism in periimplantitis and chronic periodontitis. *Acta Med Iran*. 2013; 51: 353-8.
108. Kadkhodazadeh M, Ebadian AR, Gholami GA, Khosravi A, Tabari ZA. Analysis of RANKL gene polymorphism (rs9533156 and rs2277438) in Iranian patients with chronic periodontitis and periimplantitis. *Arch Oral Biol*. 2013; 58: 530-6.
109. Kadkhodazadeh M, Tabari ZA, Ardakani MR, Ebadian AR, Brook A. Analysis of osteoprotegerin (OPG) gene polymorphism in Iranian patients with chronic periodontitis and peri-implantitis. A cross-sectional study. *Eur J Oral Implantol*. 2012; 5: 381-8.
110. Kan JY, Rungcharassaeng K, Lozada JL, Zimmerman G. Facial gingival tissue stability following immediate placement and provisionalization of maxillary anterior single implants: a 2- to 8-year follow-up. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011; 26: 179-87.
111. Kan JY, Rungcharassaeng K, Umezu K, Kois JC. Dimensions of peri-implant mucosa: an evaluation of maxillary anterior single implants in humans. *J Periodontol*. 2003; 74: 557-62.
112. Kao RT, Curtis DA, Richards DW, Preble J. Increased interleukin-1 beta in the crevicular fluid of diseased implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1995; 10: 696-701.
113. Kaprio J, Ferrell RE, Kottke BA, Kamboh MI, Sing CF. Effects of polymorphisms in apolipoproteins E, A-IV, and H on quantitative traits related to risk for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11: 1330-48.
114. Karbach J, Callaway A, Kwon YD, d'Hoedt B, Al-Nawas B. Comparison of five parameters as risk factors for peri-mucositis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009; 24: 491-6.
115. Karoussis IK, Kotsovilis S, Fourmoussis I. A comprehensive and critical review of dental implant prognosis in periodontally compromised partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res*. 2007; 18: 669-79.
116. Karoussis IK, Muller S, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Bragger U, Lang NP. Association between periodontal and peri-implant conditions: a 10-year prospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2004; 15: 1-7.
117. Karoussis IK, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Bragger U, Hammerle CH, Lang NP. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI dental implant system. *Clin Oral Implants Res*. 2003; 14: 329-39.
118. Kim BS, Kim YK, Yun PY, Yi YJ, Lee HJ, Kim SG, et al. Evaluation of peri-implant tissue response according to the presence of keratinized mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 107: e24-8.
119. Kirk JK, Bell RA, Bertoni AG, Arcury TA, Quandt SA, Goff DC, Jr., et al. Ethnic disparities: control of glycemia, blood pressure, and LDL cholesterol among US adults with type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 1489-501.
120. Klinge B, Hultin M, Berglundh T. Peri-implantitis. *Dent Clin North Am*. 2005; 49: 661-76.

121. Koldslund OC, Scheie AA, Aass AM. The association between selected risk indicators and severity of peri-implantitis using mixed model analyses. *J Clin Periodontol.* 2011; 38: 285-92.
122. Koldslund OC, Scheie AA, Aass AM. Prevalence of implant loss and the influence of associated factors. *J Periodontol.* 2009; 80: 1069-75.
123. Konttinen YT, Lappalainen R, Laine P, Kitti U, Santavirta S, Teronen O. Immunohistochemical evaluation of inflammatory mediators in failing implants. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2006; 26: 135-41.
124. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000.* 1997; 14: 33-53.
125. Kotsovilis S, Karoussis IK, Fourmousis I. A comprehensive and critical review of dental implant placement in diabetic animals and patients. *Clin Oral Implants Res.* 2006; 17: 587-99.
126. Kumar PS, Dabdoub SM, Hegde R, Ranganathan N, Mariotti A. Site-level risk predictors of peri-implantitis: a retrospective analysis. *J Clin Periodontol.* 2018; 45: 597-604.
127. Lachmann S, Kimmerle-Muller E, Axmann D, Scheideler L, Weber H, Haas R. 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. *Clin Oral Implants Res.* 2007; 18: 212-23.
128. Lachmann S, Stehberger A, Axmann D, Weber H. The peri-implant health in patients attending an annual recall program. A clinical and microbiological study in 74 patients from the tuingen implant registry. *Clin Oral Implants Res.* 2013; 24: 1300-9.
129. Laine ML, Leonhardt A, Roos-Jansaker AM, Pena AS, van Winkelhoff AJ, Winkel EG, et al. IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2006; 17: 380-5.
130. Lang NP, Berglundh T, Working Group 4 of Seventh European Workshop on P. Periimplant diseases: where are we now? Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2011; 38 Suppl 11: 178-81.
131. Lang NP, Tonetti MS, Suter J, Sorrell J, Duff GW, Kornman KS. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *J Periodontol Res.* 2000; 35: 102-7.
132. Lee HJ, Kim YK, Park JY, Kim SG, Kim MJ, Yun PY. Short-term clinical retrospective study of implants in geriatric patients older than 70 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 110: 442-6.
133. Leonhardt A, Adolfsson B, Lekholm U, Wikstrom M, Dahlen G. A longitudinal microbiological study on osseointegrated titanium implants in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res.* 1993; 4: 113-20.

134. Leonhardt A, Berglundh T, Ericsson I, Dahlen G. Putative periodontal pathogens on titanium implants and teeth in experimental gingivitis and periodontitis in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res.* 1992; 3: 112-9.
135. Leonhardt A, Dahlen G, Renvert S. Five-year clinical, microbiological, and radiological outcome following treatment of peri-implantitis in man. *J Periodontol.* 2003; 74: 1415-22.
136. Leonhardt A, Renvert S, Dahlen G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res.* 1999; 10: 339-45.
137. Levin L, Hertzberg R, Har-Nes S, Schwartz-Arad D. Long-term marginal bone loss around single dental implants affected by current and past smoking habits. *Implant Dent.* 2008; 17: 422-9.
138. Lin GH, Chan HL, Wang HL. The significance of keratinized mucosa on implant health: a systematic review. *J Periodontol.* 2013; 84: 1755-67.
139. Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: consensus report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008; 35: 282-5.
140. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10-year follow-up study. *J Dent Res.* 1997; 76: 1667-74.
141. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. *Clin Oral Implants Res.* 1996; 7: 329-36.
142. Linkevicius T, Apse P, Grybauskas S, Puisys A. The influence of soft tissue thickness on crestal bone changes around implants: a 1-year prospective controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009; 24: 712-9.
143. Malmstrom HS, Fritz ME, Timmis DP, Van Dyke TE. Osseo-integrated implant treatment of a patient with rapidly progressive periodontitis. A case report. *J Periodontol.* 1990; 61: 300-4.
144. Marcantonio C, Nicoli LG, Marcantonio Junior E, Zandim-Barcelos DL. Prevalence and possible risk factors of peri-implantitis: a concept review. *J Contemp Dent Pract.* 2015; 16: 750-7.
145. Marrone A, Lasserre J, Bercy P, Brex MC. Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clin Oral Implants Res.* 2013; 24: 934-40.
146. Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC. Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res.* 1990; 25: 156-63.
147. Mawhinney J, Connolly E, Claffey N, Moran G, Polyzois I. An in vivo comparison of internal bacterial colonization in two dental implant systems: identification of a pathogenic reservoir. *Acta Odontol Scand.* 2015; 73: 188-94.
148. Maynard JG, Jr., Wilson RD. Physiologic dimensions of the periodontium significant to the restorative dentist. *J Periodontol.* 1979; 50: 170-4.

149. McDermott NE, Chuang SK, Woo VV, Dodson TB. Complications of dental implants: identification, frequency, and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003; 18: 848-55.
150. McDevitt MJ, Wang HY, Knobelman C, Newman MG, di Giovine FS, Timms J, et al. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J Periodontol*. 2000; 71: 156-63.
151. McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol*. 1999; 70: 49- 56.
152. McKinney RV, Jr., Steflick DE, Koth DL, Singh BB. The scientific basis for dental implant therapy. *J Dent Educ*. 1988; 52: 696-705.
153. Meijndert L, van der Reijden WA, Raghoobar GM, Meijer HJ, Vissink A. Microbiota around teeth and dental implants in periodontally healthy, partially edentulous patients: is pre-implant microbiological testing relevant? *Eur J Oral Sci*. 2010; 118: 357-63.
154. Melo MD, Shafie H, Obeid G. Implant survival rates for oral and maxillofacial surgery residents: a retrospective clinical review with analysis of resident level of training on implant survival. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 64: 1185-9.
155. Melo RF, Lopes BM, Shibli JA, Marcantonio E, Jr., Marcantonio RA, Galli GM. Interleukin-1beta and interleukin-6 expression and gene polymorphisms in subjects with peri-implant disease. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012; 14: 905-14.
156. Mengel R, Behle M, Flores-de-Jacoby L. Osseointegrated implants in subjects treated for generalized aggressive periodontitis: 10-year results of a prospective, long-term cohort study. *J Periodontol*. 2007; 78: 2229-37.
157. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol*. 2000; 71: 1699-707.
158. Molvig J, Baek L, Christensen P, Manogue KR, Vlassara H, Platz P, et al. Endotoxin-stimulated human monocyte secretion of interleukin 1, tumour necrosis factor alpha, and prostaglandin E2 shows stable interindividual differences. *Scand J Immunol*. 1988; 27: 705-16.
159. Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Implants Res*. 2006; 17 Suppl 2: 97-103.
160. Mombelli A, Lang NP. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontol 2000*. 1998; 17: 63-76.
161. Mombelli A, Marxer M, Gaberthuel T, Grunder U, Lang NP. The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1995; 22: 124-30.
162. Mombelli A, Muller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2012; 23 Suppl 6: 67-76.

163. Mombelli A, van Oosten MA, Schurch E, Jr., Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol.* 1987; 2: 145-51.
164. Monje A, Galindo-Moreno P, Tozum TF, Suarez-Lopez del Amo F, Wang HL. Into the paradigm of local factors as contributors for peri-implant disease: short communication. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2016; 31: 288-92.
165. Moreira PR, de Sa AR, Xavier GM, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, et al. A functional interleukin-1 beta gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals. *J Periodontal Res.* 2005; 40: 306-11.
166. Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 2004; 31: 267-72.
167. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005; 20: 569-77.
168. Nair P, Sutherland G, Palmer RM, Wilson RF, Scott DA. Gingival bleeding on probing increases after quitting smoking. *J Clin Periodontol.* 2003; 30: 435-7.
169. Nisapakultorn K, Suphanantachat S, Silkosessak O, Rattanamongkolgul S. Factors affecting soft tissue level around anterior maxillary single-tooth implants. *Clin Oral Implants Res.* 2010; 21: 662-70.
170. Nishimura F, Nagai A, Kurimoto K, Isoshima O, Takashiba S, Kobayashi M, et al. A family study of a mother and daughter with increased susceptibility to early-onset periodontitis: microbiological, immunological, host defensive, and genetic analyses. *J Periodontol.* 1990; 61: 755-62.
171. No Authors Listed. Peri-implant mucositis and peri-implantitis: a current understanding of their diagnoses and clinical implications. *J Periodontol.* 2013; 84: 436-43.
172. Offenbacher S, Barros SP, Beck JD. Rethinking periodontal inflammation. *J Periodontol.* 2008; 79: 1577-84.
173. Ong CT, Ivanovski S, Needleman IG, Retzepi M, Moles DR, Tonetti MS, et al. Systematic review of implant outcomes in treated periodontitis subjects. *J Clin Periodontol.* 2008; 35: 438-62.
174. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors - tobacco smoking. *J Clin Periodontol.* 2005; 32 Suppl 6: 180-95.
175. Panagakos FS, Aboyousssef H, Dondero R, Jandinski JJ. Detection and measurement of inflammatory cytokines in implant crevicular fluid: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996; 11: 794-9.
176. Papaioannou W, Quirynen M, Van Steenberghe D. The influence of periodontitis on the subgingival flora around implants in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res.* 1996; 7: 405-9.
177. Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J, Dahlen G. Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2001; 28: 389-96.
178. Park JB. Increasing the width of keratinized mucosa around endosseous implant using acellular dermal matrix allograft. *Implant Dent.* 2006; 15: 275-81.

179. Parkhill JM, Hennig BJ, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000; 27: 682-9.
180. Persson L, Bergstrom J, Ito H, Gustafsson A. Tobacco smoking and neutrophil activity in patients with periodontal disease. *J Periodontol.* 2001; 72: 90-5.
181. Pjetursson BE, Helbling C, Weber HP, Matulienė G, Salvi GE, Bragger U, et al. Peri-implantitis susceptibility as it relates to periodontal therapy and supportive care. *Clin Oral Implants Res.* 2012; 23: 888-94.
182. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest.* 1992; 22: 396- 402.
183. Poli PP, Beretta M, Grossi GB, Maiorana C. Risk indicators related to peri-implant disease: an observational retrospective cohort study. *J Periodontal Implant Sci.* 2016; 46: 266-76.
184. Pongnarisorn NJ, Gemmell E, Tan AE, Henry PJ, Marshall RI, Seymour GJ. Inflammation associated with implants with different surface types. *Clin Oral Implants Res.* 2007; 18: 114-25.
185. Pontoriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP. Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res.* 1994; 5: 254-9.
186. Porras R, Anderson GB, Caffesse R, Narendran S, Trejo PM. Clinical response to 2 different therapeutic regimens to treat peri-implant mucositis. *J Periodontol.* 2002; 73: 1118-25.
187. Poskevicius L, Sidlauskas A, Galindo-Moreno P, Juodzbaly G. Dimensional soft tissue changes following soft tissue grafting in conjunction with implant placement or around present dental implants: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2017; 28: 1-8.
188. Pranskunas M, Poskevicius L, Juodzbaly G, Kubilius R, Jimbo R. Influence of peri-implant soft tissue condition and plaque accumulation on peri-implantitis: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res.* 2016; 7: e2.
189. Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapradaeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. World Health Organization. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999; 44: 21-6.
190. Qian J, Wennerberg A, Albrektsson T. Reasons for marginal bone loss around oral implants. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012; 14: 792-807.
191. Quirynen M, Abarca M, Van Assche N, Nevins M, van Steenberghe D. Impact of supportive periodontal therapy and implant surface roughness on implant outcome in patients with a history of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007; 34: 805-15.
192. Quirynen M, De Soete M, van Steenberghe D. Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res.* 2002; 13: 1-19.
193. Quirynen M, Listgarten MA. Distribution of bacterial morphotypes around natural teeth and titanium implants ad modum Branemark. *Clin Oral Implants Res.* 1990; 1: 8-12.

194. Quirynen M, Papaioannou W, van Steenberghe D. Intraoral transmission and the colonization of oral hard surfaces. *J Periodontol.* 1996; 67: 986-93.
195. Quirynen M, Teughels W. Microbiologically compromised patients and impact on oral implants. *Periodontol 2000.* 2003; 33: 119-28.
196. Quirynen M, Van Assche N. Microbial changes after full-mouth tooth extraction, followed by 2-stage implant placement. *J Clin Periodontol.* 2011; 38: 581-9.
197. Quirynen M, van Steenberghe D. Bacterial colonization of the internal part of two-stage implants. An in vivo study. *Clin Oral Implants Res.* 1993; 4: 158-61.
198. Quirynen M, Vogels R, Pauwels M, Haffajee AD, Socransky SS, Uzel NG, et al. Initial subgingival colonization of 'pristine' pockets. *J Dent Res.* 2005; 84: 340-4.
199. Quirynen M, Vogels R, Peeters W, van Steenberghe D, Naert I, Haffajee A. Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets. *Clin Oral Implants Res.* 2006; 17: 25-37.
200. Qwarnstrom EE, MacFarlane SA, Page RC. Effects of interleukin-1 on fibroblast extracellular matrix, using a 3-dimensional culture system. *J Cell Physiol.* 1989; 139: 501-8.
201. Rakic M, Petkovic-Curcin A, Struillou X, Matic S, Stamatovic N, Vojvodic D. CD14 and TNFalpha single nucleotide polymorphisms are candidates for genetic biomarkers of peri-implantitis. *Clin Oral Investig.* 2015; 19: 791-801.
202. Ramanauskaite A, Baseviciene N, Wang HL, Tozum TF. Effect of history of periodontitis on implant success: meta-analysis and systematic review. *Implant Dent.* 2014; 23: 687-96.
203. Renvert S, Aghazadeh A, Hallstrom H, Persson GR. Factors related to peri-implantitis - a retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2014; 25: 522-9.
204. Renvert S, Lindahl C, Persson GR. Occurrence of cases with peri-implant mucositis or peri-implantitis in a 21-26 years follow-up study. *J Clin Periodontol.* 2018; 45: 233-40.
205. Renvert S, Persson GR. Periodontitis as a potential risk factor for peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 2009; 36 Suppl 10: 9-14.
206. Renvert S, Polyzois I. Risk indicators for peri-implant mucositis: a systematic literature review. *J Clin Periodontol.* 2015; 42 Suppl 16: S172-86.
207. Renvert S, Polyzois I. Treatment of pathologic peri-implant pockets. *Periodontol 2000.* 2018; 76: 180-90.
208. Renvert S, Polyzois I, Claffey N. How do implant surface characteristics influence peri-implant disease? *J Clin Periodontol.* 2011; 38 Suppl 11: 214-22.
209. Renvert S, Quirynen M. Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review. *Clin Oral Implants Res.* 2015; 26 Suppl 11: 15-44.
210. Renvert S, Roos-Jansaker AM, Lindahl C, Renvert H, Rutger Persson G. Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation. *Clin Oral Implants Res.* 2007; 18: 509-16.

211. Research Science, Therapy Committee of The American Academy of Periodontology. Position paper: diabetes and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2000; 71: 664-78.
212. Retzeppi M, Donos N. The effect of diabetes mellitus on osseous healing. *Clin Oral Implants Res.* 2010; 21: 673-81.
213. Rinke S, Ohl S, Ziebolz D, Lange K, Eickholz P. Prevalence of periimplant disease in partially edentulous patients: a practice-based cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2011; 22: 826-33.
214. Rocuzzo M, Bonino F, Aglietta M, Dalmaso P. Ten-year results of a three arms prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 2: clinical results. *Clin Oral Implants Res.* 2012; 23: 389-95.
215. Rocuzzo M, De Angelis N, Bonino L, Aglietta M. Ten-year results of a three-arm prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 1: implant loss and radiographic bone loss. *Clin Oral Implants Res.* 2010; 21: 490-6.
216. Rocha APd, Magalhães PKR, Maia AL, Maciel LMZ. Polimorfismos genéticos: implicações na patogênese do carcinoma medular de tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51: 723-30.
217. Rodriguez-Argueta OF, Figueiredo R, Valmaseda-Castellon E, Gay-Escoda C. Postoperative complications in smoking patients treated with implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69: 2152-7.
218. Romanos G, Grizas E, Nentwig GH. Association of keratinized mucosa and periimplant soft tissue stability around implants with platform switching. *Implant Dent.* 2015; 24: 422-6.
219. Roos-Jansaker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part I: implant loss and associations to various factors. *J Clin Periodontol.* 2006; 33: 283-9.
220. Roos-Jansaker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II: presence of peri-implant lesions. *J Clin Periodontol.* 2006; 33: 290-5.
221. Roos-Jansaker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions. *J Clin Periodontol.* 2006; 33: 296-301.
222. Ryder MI. The influence of smoking on host responses in periodontal infections. *Periodontol 2000.* 2007; 43: 267-77.
223. Ryder MI, Fujitaki R, Johnson G, Hyun W. Alterations of neutrophil oxidative burst by in vitro smoke exposure: implications for oral and systemic diseases. *Ann Periodontol.* 1998; 3: 76-87.
224. Ryder MI, Fujitaki R, Lebus S, Mahboub M, Faia B, Muhaimin D, et al. Alterations of neutrophil L-selectin and CD18 expression by tobacco smoke: implications for periodontal diseases. *J Periodontal Res.* 1998; 33: 359-68.
225. Saaby M, Karring E, Schou S, Isidor F. Factors influencing severity of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2016; 27: 7-12.

226. Salcetti JM, Moriarty JD, Cooper LF, Smith FW, Collins JG, Socransky SS, et al. The clinical, microbial, and host response characteristics of the failing implant. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997; 12: 32-42.
227. Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2012; 23: 182-90.
228. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol.* 2008; 35: 398-409.
229. Salvi GE, Furst MM, Lang NP, Persson GR. One-year bacterial colonization patterns of *Staphylococcus aureus* and other bacteria at implants and adjacent teeth. *Clin Oral Implants Res.* 2008; 19: 242-8.
230. Salvi GE, Lang NP. Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004; 19 Suppl: 116-27.
231. Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, et al. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol.* 1997; 68: 127-35.
232. Samizade S, Kazemian M, Ghorbanzadeh S, Amini P. Peri-implant diseases: treatment and management. *Int J Contemp Dent Med Rev.* 2015; 2015: 6.
233. Sanz M, Chapple IL. Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of working group 4. *J Clin Periodontol.* 2012; 39 Suppl 12: 202-6.
234. Schou S, Holmstrup P, Hjorting-Hansen E, Lang NP. Plaque-induced marginal tissue reactions of osseointegrated oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res.* 1992; 3: 149-61.
235. Schou S, Holmstrup P, Worthington HV, Esposito M. Outcome of implant therapy in patients with previous tooth loss due to periodontitis. *Clin Oral Implants Res.* 2006; 17 Suppl 2: 104-23.
236. Schroeder A, van der Zypen E, Stich H, Sutter F. The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces. *J Maxillofac Surg.* 1981; 9: 15-25.
237. Schrott AR, Jimenez M, Hwang JW, Fiorellini J, Weber HP. Five-year evaluation of the influence of keratinized mucosa on peri-implant soft-tissue health and stability around implants supporting full-arch mandibular fixed prostheses. *Clin Oral Implants Res.* 2009; 20: 1170-7.
238. Schwartz-Arad D, Herzberg R, Dolev E. The prevalence of surgical complications of the sinus graft procedure and their impact on implant survival. *J Periodontol.* 2004; 75: 511-6.
239. Schwarz F, Becker K, Sahn N, Horstkemper T, Rousi K, Becker J. The prevalence of peri-implant diseases for two-piece implants with an internal tube-in-tube connection: a cross-sectional analysis of 512 implants. *Clin Oral Implants Res.* 2017; 28: 24-8.

240. Serino G, Strom C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res.* 2009; 20: 169-74.
241. Severino VO, Napimoga MH, de Lima Pereira SA. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Arch Oral Biol.* 2011; 56: 823-8.
242. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Periodontitis, implant loss and peri-implantitis. A meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2015; 26: e8-e16.
243. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Smoking and the risk of peri-implantitis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2015; 26: e62-e7.
244. Shibli JA, Melo L, Ferrari DS, Figueiredo LC, Faveri M, Feres M. Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clin Oral Implants Res.* 2008; 19: 975-82.
245. Simonis P, Dufour T, Tenenbaum H. Long-term implant survival and success: a 10-16-year follow-up of non-submerged dental implants. *Clin Oral Implants Res.* 2010; 21: 772-7.
246. Smeets R, Henningsen A, Jung O, Heiland M, Hammacher C, Stein JM. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis--a review. *Head Face Med.* 2014; 10: 34.
247. Smith MR, Kinmonth AL, Luben RN, Bingham S, Day NE, Wareham NJ, et al. Smoking status and differential white cell count in men and women in the EPIC-Norfolk population. *Atherosclerosis.* 2003; 169: 331-7.
248. Smolik I, Robinson D, El-Gabalawy HS. Periodontitis and rheumatoid arthritis: epidemiologic, clinical, and immunologic associations. *Compend Contin Educ Dent.* 2009; 30: 188-90, 92, 94 passim; quiz 98, 210.
249. Sonnenschein SK, Meyle J. Local inflammatory reactions in patients with diabetes and periodontitis. *Periodontol 2000.* 2015; 69: 221-54.
250. Sopori ML, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol.* 1998; 83: 148-56.
251. Southerland JH, Taylor GW, Offenbacher S. Diabetes and periodontal infection: making the connection. *Clinical Diabetes.* 2005; 23: 171-8.
252. Souza AB, Tormena M, Matarazzo F, Araujo MG. The influence of peri-implant keratinized mucosa on brushing discomfort and peri-implant tissue health. *Clin Oral Implants Res.* 2016; 27: 650-5.
253. Stacchi C, Berton F, Perinetti G, Frassetto A, Lombardi T, Khoury A, et al. Risk factors for peri-implantitis: effect of history of periodontal disease and smoking habits. A systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Res.* 2016; 7: e3.
254. Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ, Kent RL, Ago JM. Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol.* 1987; 138: 1464-8.

255. Stoker G, van Waas R, Wismeijer D. Long-term outcomes of three types of implant-supported mandibular overdentures in smokers. *Clin Oral Implants Res.* 2012; 23: 925-9.
256. Strietzel FP, Reichart PA, Kale A, Kulkarni M, Wegner B, Kuchler I. Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2007; 34: 523-44.
257. Sumida S, Ishihara K, Kishi M, Okuda K. Transmission of periodontal disease-associated bacteria from teeth to osseointegrated implant regions. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002; 17: 696-702.
258. Swierkot K, Lottholz P, Flores-de-Jacoby L, Mengel R. Mucositis, peri-implantitis, implant success, and survival of implants in patients with treated generalized aggressive periodontitis: 3- to 16-year results of a prospective long-term cohort study. *J Periodontol.* 2012; 83: 1213-25.
259. Syvanen AC. Assessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nat Rev Genet.* 2001; 2: 930-42.
260. Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, Inaba H, Kogo M, Shizukuishi S, et al. Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol.* 2006; 77: 15-20.
261. Tanur E, McQuade MJ, McPherson JC, Al-Hashimi IH, Rivera-Hidalgo F. Effects of nicotine on the strength of attachment of gingival fibroblasts to glass and non-diseased human root surfaces. *J Periodontol.* 2000; 71: 717-22.
262. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol.* 1998; 69: 76-83.
263. Ten Cate AR. The gingival junction. In: Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T, editors. *Tissue-integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry.* Chicago: Quintessence; 1985: 145-53.
264. Teughels W, Van Assche N, Sliepen I, Quirynen M. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clin Oral Implants Res.* 2006; 17 Suppl 2: 68-81.
265. Thoma DS, Muhlemann S, Jung RE. Critical soft-tissue dimensions with dental implants and treatment concepts. *Periodontol 2000.* 2014; 66: 106-18.
266. Tipton DA, Dabbous MK. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol.* 1995; 66: 1056-64.
267. Tolstunov L. Implant zones of the jaws: implant location and related success rate. *J Oral Implantol.* 2007; 33: 211-20.
268. Tomasi C, Derks J. Clinical research of peri-implant diseases - quality of reporting, case definitions and methods to study incidence, prevalence and risk factors of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol.* 2012; 39 Suppl 12: 207-23.
269. Tonetti MS. Risk factors for osseodisintegration. *Periodontol 2000.* 1998; 17: 55-62.

270. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the joint EFP/AAP workshop on periodontitis and systemic diseases. *J Clin Periodontol.* 2013; 40 Suppl 14: 24-9.
271. Turri A, Rossetti PH, Canullo L, Grusovin MG, Dahlin C. Prevalence of peri-implantitis in medically compromised patients and smokers: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2016; 31: 111-8.
272. Van Assche N, Van Essche M, Pauwels M, Teughels W, Quirynen M. Do periodontopathogens disappear after full-mouth tooth extraction? *J Clin Periodontol.* 2009; 36: 1043-7.
273. Van der Weijden GA, van Bommel KM, Renvert S. Implant therapy in partially edentulous, periodontally compromised patients: a review. *J Clin Periodontol.* 2005; 32: 506-11.
274. van Steenberghe D, Klinge B, Linden U, Quirynen M, Herrmann I, Garpland C. Periodontal indices around natural and titanium abutments: a longitudinal multicenter study. *J Periodontol.* 1993; 64: 538-41.
275. van Winkelhoff AJ, Goene RJ, Benschop C, Folmer T. Early colonization of dental implants by putative periodontal pathogens in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res.* 2000; 11: 511-20.
276. Wennstrom JL, Bengazi F, Lekholm U. The influence of the masticatory mucosa on the peri-implant soft tissue condition. *Clin Oral Implants Res.* 1994; 5: 1-8.
277. Wennstrom JL, Derks J. Is there a need for keratinized mucosa around implants to maintain health and tissue stability? *Clin Oral Implants Res.* 2012; 23 Suppl 6: 136-46.
278. Wennstrom JL, Ekestubbe A, Grondahl K, Karlsson S, Lindhe J. Oral rehabilitation with implant-supported fixed partial dentures in periodontitis-susceptible subjects. A 5-year prospective study. *J Clin Periodontol.* 2004; 31: 713-24.
279. Weyant RJ. Characteristics associated with the loss and peri-implant tissue health of endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1994; 9: 95-102.
280. Weyant RJ, Burt BA. An assessment of survival rates and within-patient clustering of failures for endosseous oral implants. *J Dent Res.* 1993; 72: 2-8.
281. Wilson TG, Jr., Nunn M. The relationship between the interleukin-1 periodontal genotype and implant loss. Initial data. *J Periodontol.* 1999; 70: 724-9.
282. Wilson V. An insight into peri-implantitis: a systematic literature review. *Prim Dent J.* 2013; 2: 69-73.
283. Yamamoto T, Ozono K, Miyauchi A, Kasayama S, Kojima Y, Shima M, et al. Role of advanced glycation end products in adynamic bone disease in patients with diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: S161-4.
284. Yeung SC. Biological basis for soft tissue management in implant dentistry. *Aust Dent J.* 2008; 53 Suppl 1: S39-42.

285. Zeza B, Pilloni A. Peri-implant mucositis treatments in humans: a systematic review. *Ann Stomatol (Roma)*. 2012; 3: 83-9.
286. Zigdon H, Machtei EE. The dimensions of keratinized mucosa around implants affect clinical and immunological parameters. *Clin Oral Implants Res*. 2008; 19: 387-92.
287. Zitzmann NU, Abrahamsson I, Berglundh T, Lindhe J. Soft tissue reactions to plaque formation at implant abutments with different surface topography. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*. 2002; 29: 456-61.
288. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol*. 2008; 35: 286-91.
289. Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental peri-implant mucositis in man. *J Clin Periodontol*. 2001; 28: 517-23.
290. Arunyanak SP, Sophon N, Tangsathian T, Supanimitkul K, Suwanwichit T, Kungsadalpipob K. *Clin Oral implants Res*. 2019; 8: 791-799.
291. Mameno T, Wada H, Onodera Y, Fujita D, Sato H, Ikebe K. *J Prosthodont Res*. 2019; 2: 216-220.
292. Lin CY, Chen Z, Pan WL, Wang HL. *Clin Oral implants Res*. 2019; 8: 714-724.

