

“AVALIAÇÃO CLÍNICA E RADIOGRÁFICA DA EFICÁCIA DA SINVASTATINA NA TERAPIA REGENERATIVA DA PERI-IMPLANTITE: ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO E RANDOMIZADO”***Pesquisador Responsável:*** Luis Geraldo Vaz

Instituição Sede: Universidade Estadual Paulista - FOAR

RESUMO

Defeitos peri-implantares (DEFPI) são um risco para a perda de implantes dentários e a progressão da peri-implantite (PI). Diversos biomateriais têm sido avaliados na busca de regenerar esse tecido ósseo perdido pela PI. O gel de metilcelulose (GELM) carregado com sinvastatina (SIM) tem mostrado resultados significantes, obtendo ganho de inserção clínica e ganho ósseo radiográfico em defeitos infra-ósseos causados pela periodontite. Atualmente não existe evidência científica sobre o uso de sinvastatina em DEFPI. Porém, o objetivo deste estudo será avaliar a eficácia do GELM carregado com SIM em DEFPI. Serão selecionados 30 participantes, portadores de PI com um ou mais DEFPI em exame radiográfico, com dimensões de ≥ 3 mm de profundidade, associado a uma profundidade de sondagem (PS) ≥ 6 mm. Serão tratados segundo os grupos: 1) GELM/SIM (n=15), pacientes com DPI que receberão instrumentação com acesso cirúrgico (AC), implantoplastia (IP), colocação de enxerto de tecido conjuntivo (ETC) e aplicação de GELM/SIM no DEFPI; 2) CONTROLE (n=15), pacientes com PI que receberão instrumentação com AC, IP, colocação de ETC e aplicação de GELM. Avaliações clínicas serão realizadas no baseline, 3, 6 e 12 meses. Serão ainda realizadas radiografias no baseline, 6 e 12 meses após, e a aplicação de questionários sobre satisfação do paciente e percepção deste em relação a terapia no baseline, 15 dias e 6 meses após. Para comparação dos parâmetros avaliados serão utilizados os testes Anova, Tukey, Qui-Quadrado, Person e Sperman ($\alpha=5\%$).

1.INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Peri-implantite

É uma condição patológica associada à placa ocorrendo em tecidos ao redor do implante dentário., caracterizado por uma inflamação na mucosa peri-implantar e uma perda progressiva de osso de suporte (1). O objetivo do tratamento da PI é a resolução da inflamação dos tecidos moles e, subsequentemente, a prevenção da progressão da perda óssea marginal (2). Tratamentos não cirúrgicos são frequentemente insuficientes para atingir este objetivo, (3-4) entretanto, procedimentos cirúrgicos são considerados mais eficazes no tratamento de peri-implantite (5-6).

Estatinas

As estatinas têm sido consideradas como estimuladoras da expressão de proteína morfogenética óssea – 2 (BMP-2) (7), influenciando na formação de osso.

Estudos em animais têm reportado sucesso em regeneração de osso quando as estatinas são aplicadas localmente (7-11). Recentemente, uma revisão sistemática (12) concluiu que o uso de estatinas de forma local (1,2mg de Simvastatina em gel) e sistêmica (20mg Atorvastatina) em pacientes adultos (≥ 30 anos) com periodontite crônica mostram um efeito positivo nas condições periodontais, e que a administração sistêmica ou local das estatinas com associação à terapia não cirúrgica pode ajudar a melhorar a saúde periodontal. Os resultados de outra revisão sistemática (13) também indicaram efeitos benéficos das estatinas, e seu potencial de melhorar os efeitos terapêuticos durante os tratamentos periodontais.

Gel de Metilcelulose

O Metilcelulose é amplamente usado tanto no campo oral como oftálmico como veículo farmacológico de liberação controlada em uma variedade de formulações farmacêuticas. Usado de forma local como gel, carreando ciprofloxacino, nimesulida para liberação controlada destes fármacos na cavidade oral (14-15). Também tem sido usado com muita frequência em cosméticos e produtos de alimentos. O Metilcelulose é

totalmente considerado um material não tóxico, não alergênico e não irritável e é usado como veículo de liberação controlada de drogas terapêuticas bem sustentado na literatura (16).

Metilcelulose carregada com Sinvastatina em defeitos infra-ósseos.

Estudos clínicos usando 1,2mg de sinvastatina, carregado em gel de metilcelulose evidenciam uma importante diminuição no índice de sangramento (SS) e profundidade de sondagem (PS); um aumento de nível de inserção clínica (NIC) com preenchimento significativo de defeitos infra ósseos (17) e defeitos de furca (18) obtendo uma redução significativa na profundidade de sondagem de 4,05mm em comparação com o grupo placebo de 1,31mm em pacientes com periodontite crônica e um preenchimento ósseo do 25,16% , significativamente diferente do grupo placebo com 1,54%. Em outro estudo, o grupo teste (sinvastatina carregada em gel de metilcelulose) reportou maior redução em PS, aumento de NIC e um incremento no preenchimento ósseo em comparação com o grupo controle (raspagem e alisamento radicular) em pacientes com periodontite crônica e portadores de diabetes mellitus tipo 2 (19). A sinvastatina também tem sido testada em pacientes fumantes com periodontite crônica (20), e pacientes com periodontite agressiva (21) obtendo bons resultados nos parâmetros clínicos além de seu baixo custo e fácil manejo por sua condição de gel.

Uma revisão sistemática com meta-análise recente avaliando procedimentos regenerativos em defeitos peri-implantares (2). Dentro dos estudos clínicos apresentados (22-37) apenas 3 são randomizados e controlados, (35,36,37). Estes estudos avaliaram através de parâmetros clínicos e radiográficos a eficácia de diferentes tipos de substitutos ósseos como autoenxertos, xenoenxertos e grânulos de titânio poroso através de acesso cirúrgico obtendo resultados significantes no preenchimento ósseo radiográfico a favor dos grupos teste e redução na profundidade de sondagem significativa em comparação com o baseline. Assim, estes estudos sugerem que procedimentos regenerativos podem gerar mudanças favoráveis e importantes nos tecidos peri-implantares dos pacientes com DEFPI. A sinvastatina (1,2mg em gel de metilcelulose) tem demonstrado ser uma alternativa para defeitos infra-ósseos. Frente a isso, é possível afirmar que nada se sabe de seu uso em defeitos peri-implantares e seu potencial regenerativo em este tipo de defeitos.

Resultados obtidos comparando abordagens cirúrgicas e não cirúrgicas para o tratamento da PI precisam ser tomados com muita cautela já que estes ainda são poucos. Contudo até o momento a evidência científica tem demonstrado melhores resultados em profundidade de sondagem e nível de inserção clínica a favor das abordagens cirúrgicas de PI. Por outra parte, documentação da cirurgia reconstrutiva nos tecidos duros peri-implantares ainda se encontra emergindo. Na falta de estudos clínicos randomizados e controlado e sem evidencia alguma no uso de sinvastatina em DEFPI , este estudo visa avaliar em 12 meses os efeitos clínicos e radiográficos de 1,2mg de sinvastatina carregada em gel de metilcelulose em defeitos peri-implantares em pacientes portadores de peri-implantite.

2. PROPOSIÇÃO/OBJETIVOS:

OBJETIVO GERAL: Avaliar técnicas regenerativas no tratamento de defeitos peri-implantares em pacientes com peri-implantite, por meio de um estudo clínico, controlado e randomizado.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar o impacto clínico e radiográfico do tratamento regenerativo com AC associado a GELM/ SIM em pacientes com peri-implantite.
- Determinar o impacto clínico e radiográfico do tratamento de acesso cirúrgico em pacientes com peri-implantite.
- Comparar o impacto clínico e radiográfico dos 2 tipos de tratamento mencionados anteriormente.

3. PLANO DE TRABALHO E CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

- 1) Revisão de literatura
- 2) Preparação de 1,2mg de sinvastatina carregada em gel de metilcelulose.
- 3) Triagem, seleção e coleta de dados dos pacientes que entrem nos critérios de inclusão do estudo

- 4) Adequação dos pacientes selecionados para realizar o estudo
- 5) Tratamento cirúrgico dos pacientes selecionados para o estudo.
- 6) Acompanhamento dos pacientes e coleta de dados até os 12 meses após tratamento.
- 7) Análise estatística
- 8) Submissão de artigo a revista indexada

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Atividade	1º Semestre	2º Semestre	3º Semestre	4º Semestre
Etapas 1	x	x	x	x
Etapas 2	x			
Etapas 3	x	x		
Etapas 4	x	x		
Etapas 5	x	x		
Etapas 6	x	x	x	x
Etapas 7				x
Etapas 8				x

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Seleção dos pacientes

A seleção, bem como o tratamento, dos pacientes será realizada dentro das exigências éticas estabelecidas pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos (CEP) da Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP. Dessa forma, serão selecionados 30 pacientes que procurarem tratamento na clínica de Periodontia da presente instituição de ensino, segundo os seguintes critérios de inclusão:

Diagnóstico de peri-implantite (verificada pela presença de bolsas peri-implantares e perda óssea radiográfica em pacientes com idade maior a 18 anos); presença de defeito peri-implantar em exame radiográfico com dimensões ≥ 3 mm de profundidade e com uma morfologia do defeito Ib, Ic ou Ie (38); associado a bolsa periodontal ≥ 6 mm de PS; apresentar menos de 20% de índice de placa (IP) (39) e de sangramento à sondagem (SS) (40) após 6 semanas decorridas da terapia inicial; consentimento formal para a participação na pesquisa.

Os critérios de exclusão serão: Presença de alteração sistêmica não controlada ou uso de medicamentos (6 meses anteriores ao estudo) que possam influenciar na resposta ao tratamento; grávidas e lactantes; realização de tratamento peri-implantar incluindo instrumentação subgengival nas 6 semanas anteriores ao estudo; implantes com mobilidade; patologia oral; histórico de alergia a qualquer componente do estudo.

4.2. Cálculo Amostral

O tamanho da amostra necessária para cada grupo foi calculado considerando como variável primária o preenchimento ósseo radiográfico (BF). Para detecção de uma diferença de 1 mm com alfa de 5% entre os grupos, considerando um desvio padrão do erro de 1 mm e poder do teste de 80%, serão necessários no mínimo 12 pacientes em cada grupo. Considerando que alguns pacientes poderão ser perdidos durante o acompanhamento, 15 pacientes por grupo serão incluídos no presente estudo (41).

4.3. Randomização e Cegamento

Será caracterizado um estudo cego, no qual os pacientes não saberão a qual grupo pertencem. O examinador será cego em relação aos tratamentos. Isto será conseguido pela determinação de que as avaliações serão feitas por profissional não envolvido no tratamento. A divisão dos pacientes para cada grupo será realizada por sorteio para que a amostra seja inteiramente casual, sendo os tratamentos distribuídos aleatoriamente entre os pacientes. Serão utilizados envelopes pardos, no momento do procedimento cirúrgico, contendo a informação do grupo de tratamento que foi gerada previamente através de um sistema computadorizado.

4.4. Delineamento do estudo

Será realizado um estudo paralelo em 30 pacientes, com duração de um ano. Os pacientes selecionados serão divididos em 2 grupos, cujos implantes receberão os tratamentos propostos, como se segue:

Grupo GELM/SIM (15 pacientes) – Pacientes com diagnóstico de PI, nos quais os DEFPI previamente selecionados receberão instrumentação por meio de acesso cirúrgico, IP, colocação de ETC, e adicionalmente, a aplicação de GELM/SIM no defeito.

Grupo CONTROLE (15 pacientes) – Pacientes com diagnóstico de PI nos quais os DEFPI previamente selecionados receberão instrumentação por meio de acesso cirúrgico, IP, colocação de ETC e aplicação de GELM.

4.5. Plano de Pesquisa

4.5.1. Fase pré-cirúrgica

Exame inicial: Seleção dos pacientes de acordo com os critérios pré- estabelecidos.

Terapia inicial: Todos os pacientes serão instruídos sobre as causas e consequências da doença peri-implantar bem como sobre técnicas preventivas, incluindo técnica de escovação sulcular e uso de fio dental. Serão fornecidas aos indivíduos escovas macias em conjunto a um creme dental fluoretado, os quais serão repostos conforme a necessidade. Será realizada remoção profissional de biofilme e cálculo supragengival, além de fatores de retenção de biofilme.

Tratamento: Realização de instrumentação periodontal subgengival de todos os dentes e implantes que apresentarem indicação. Posteriormente à fase ativa do tratamento, os pacientes serão incluídos em terapia de suporte com controles quinzenais no primeiro mês e mensais, até o final do estudo, contendo orientação de higiene, profilaxia e retratamento trimestral dos dentes e implantes que apresentarem profundidade de sondagem $\geq 6\text{mm}$, com presença de sangramento.

Preparação do GEL/SIM: O Gel de metilcelulose para aplicação local será preparado segundo Thylin et al. Será preparado adicionando quantidades adequadas de solvente a uma determinada quantidade de metilcelulose previamente pesada com muita precisão. O frasco contendo os componentes será aquecido a uma temperatura de 50°C a 60°C e agitado usando um vibrador mecânico para obter uma solução clara. Uma quantidade previamente pesada de SIM será adicionada à solução e dissolvido completamente para obter a fase homogênea do polímero. Assim, o gel de metilcelulose será preparado a uma concentração de ~1,2%. (42)

4.5.2. Fase cirúrgica

Implantes que apresentarem PS residual $\geq 6\text{mm}$ associada a evidências radiográficas de DEFPI, de acordo com os critérios de inclusão supracitados, serão incluídos na fase cirúrgica. Os procedimentos regenerativos somente serão agendados quando todos os procedimentos não-cirúrgicos necessários forem realizados em concomitância a níveis adequados de IP e SS de no máximo 20%. Todos os procedimentos cirúrgicos serão realizados por um mesmo operador. Uma hora antes da terapia, os pacientes irão receber uma dose única de dexametasona 4mg.

Descrição da técnica: Após a administração de anestésicos locais, retalhos de espessura total serão elevados na intenção de acessar todas as faces do defeito. Incisões sulculares ao redor do implante serão realizadas estendendo para mesial e distal dos dentes ou implantes adjacentes, incluindo toda a papila no retalho. Não serão realizadas incisões relaxantes. Será então removido cuidadosamente todo o tecido de granulação, e subsequentemente será realizada a instrumentação no defeito. Depois de ter feito uma correta proteção dos tecidos moles usando uma barreira gengival; fazendo uso de brocas diamantadas, a terapia de implantoplastia será realizada em todas as superfícies supracrestais do implante. A área cirúrgica será irrigada com solução salina a 0,9% e cuidadosamente inspecionada para assegurar de que todos os passos tenham sido realizados de maneira satisfatória até então. Se realizara a coleta do enxerto de tecido conjuntivo da região doadora (palato), se procedera com a sutura da região doadora, posteriormente se posicionara o enxerto na região receptora no intuito de aumentar o tecido queratinizado ao redor do implante.

Após esta fase inicial do procedimento cirúrgico acontecerá a randomização dos defeitos sempre e quando estes cumpram com as características morfológicas descritas anteriormente (Ib, Ic, Ie). Para o grupo teste, haverá a aplicação de GELM/SIM, enquanto que para o grupo controle será realizado apenas o acesso cirúrgico. Para tal, a superfície em questão deverá estar livre de saliva e sangue. Esta substância será aplicada imediatamente no DEFPI exposto. A aplicação se iniciará na porção mais apical do nível ósseo até a cobertura total do defeito. Os retalhos serão então reposicionados e suturados passivamente até o fechamento primário dos tecidos. Finalmente uma placa de resina acrílica com cimento cirúrgico será posicionada no palato do participante para ajudar na cicatrização do leito doador.

Cuidados pós-operatórios: Os pacientes serão instruídos a tomarem medicação analgésica (dipirona sódica 500mg, a cada 4 horas, por 2 dias) e bochecharem digluconato de clorexidina 0,12% (2 vezes ao dia por 15 dias). As suturas serão removidas após 15 dias decorridos do procedimento cirúrgico. Durante o período pós-operatório, será requisitado ao paciente a interrupção da escovação e uso do fio dental na área do procedimento por 15 dias, quando então os hábitos de higiene bucal serão retomados. Todos os pacientes serão instruídos a tomarem medicação antibiótica Amoxicilina 500mg, a cada 8 horas, Metronidazol 400mg, a cada 12 horas, ambos por 8 dias. Começando 1 dia antes da cirurgia; se o paciente for alérgico à Amoxicilina, será instruído a tomar apenas Azitromicina 250mg, a cada 12 horas durante o primeiro dia, A partir do segundo dia, 1 comprimido, a cada 24 horas até o quarto dia.

Riscos em relação a medicação pre e pós-cirúrgica: Se indicara medicação pre e pós-cirúrgica ao participante da pesquisa para poder controlar a inflamação, dor. Reações adversas ou alérgicas se evitaram por meio da anamnese.

4.5.3. Avaliação clínica

Será realizada a calibração prévia do examinador para as medidas, para assegurar a confiabilidade dos dados obtidos por meio de dois exames, com intervalo máximo de 48 horas entre eles, em 8 pacientes diferentes, não pertencentes a pesquisa. O índice de Kappa e a correlação intra-classe serão utilizados para avaliar a reprodutibilidade e a concordância. Todos os parâmetros clínicos serão obtidos utilizando uma

sonda periodontal do tipo Carolina do Norte, antes da fase cirúrgica, 3, 6 meses e 1 ano depois deste, com auxílio de stents/guias individuais em acrílico, feitos a partir de modelos de estudo previamente moldados pelo examinador.

Os parâmetros clínicos avaliados serão: Índice de Placa – **IP** (38); Sangramento à sondagem – **SS** (39); Posição da margem da mucosa – **PMM**: distância do *stent* até a margem da mucosa peri-implantar; Nível Clínico de Inserção Relativo – **NICR**: distância do *stent* até a base, clinicamente detectável, da bolsa peri-implantar; Profundidade de Sondagem – **PS** (**NICR** - **PMM**): distância da margem da mucosa peri-implantar à base, clinicamente detectável, da bolsa peri-implantar. **Largura de tecido queratinizado**: Distância entre a margem gengival e a junção mucogengival. **Espessura de tecido queratinizado**, a 1mm da margem gengival usando uma lima endodôntica nro 10, perpendicular à superfície do tecido, e uma batente de silicone sobre a superfície gengival. O batente do disco de silicone será colocado em contato firme com a superfície. Após a retirada da lima, a distância entre a ponta da lima e o batente de silicone será estimada por meio de uma régua endodôntica. No momento trans-cirúrgico serão ainda realizadas as seguintes medidas; distância entre a crista óssea alveolar e a base do defeito (CO-BD), caracterizando o componente vertical do defeito peri-implantar; distância da crista óssea alveolar à superfície do implante (CO-SI), caracterizando o componente horizontal do defeito.

4.5.4. Satisfação do paciente e percepção em relação à terapia

Para a avaliação da percepção do paciente quanto ao procedimento realizado e o período pós- operatório, eles irão receber um questionário 15 dias após o procedimento. A extensão do desconforto e/ou dor experimentados durante o trans-operatório serão avaliados utilizando uma escala visual analógica horizontal de 100mm (VAS), variando entre ausência e extremo (43). Os pacientes serão ainda instruídos a quantificar a quantidade de analgésico utilizada. Adicionalmente, a extensão de desconforto, hipersensibilidade radicular, edema, hematoma, febre e interferência na execução das atividades diárias durante a primeira semana de pós-operatório serão avaliados da mesma maneira. Após 6 meses do procedimento cirúrgico, outro questionário será entregue para determinar a percepção dos indivíduos em relação aos resultados e o

nível de satisfação com o tratamento. O questionário utilizará uma escala simplificada para registrar a satisfação ao tratamento em termos de aparência estética do dente tratado selecionando umas das seguintes opções: Muito satisfeito, neutro, moderadamente satisfeito, ou insatisfeito (44). Adicionalmente, os pacientes serão questionados sobre suas percepções em relação aos resultados da terapia aplicada nos implantes em questão, em termos de melhora no sangramento gengival, vermelhidão, edema e padrão de higiene. Estes parâmetros também serão avaliados por meio da escala VAS, sendo 0 nenhuma melhora e 100 o máximo de melhora. Será ainda utilizado o Oral Health Impact Profile-14 (OHIP- 14) a fim de ter acesso à qualidade de vida relacionada à saúde oral, aplicado no pré-cirúrgico e 6 meses após. As dimensões do impacto são: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica e deficiência para realização de atividades cotidianas (45). Será também aplicada uma adaptação do Post-Surgical Patient Satisfaction Questionnaire (PSPSQ) para avaliar a satisfação do paciente quanto ao procedimento cirúrgico no pós-operatório de 15 dias e 6 meses. Essa escala de 3 itens, com resposta de 0 a 10 (0= nada a 10= totalmente) é capaz de avaliar a satisfação em curto e em longo prazo do paciente no pós-operatório (46).

4.5.5. Avaliação radiográfica

Tomadas radiográficas periapicais de todos os DEFPI serão realizadas no baseline, após 6 meses e 1 ano, utilizando a técnica do paralelismo, por um mesmo examinador. Para a padronização das imagens serão confeccionados registros oclusais em resina acrílica quimicamente ativada (47) (Jet, Artigos Odontológicos Clássico LTDA, São Paulo, SP, Brasil) em conjunto a posicionadores radiográficos (Indusbello, Londrina, PR, Brasil). Um fio ortodôntico padrão de tamanho conhecido será colocado sobre o suporte oclusal, em uma posição específica, e a imagem deste fio será obtida nas radiografias para correção da angulação vertical e horizontal durante as análises.

As imagens obtidas serão então armazenadas em computador até o momento da análise. A resolução padrão será de 96x96 dpi e 32 bits. Todas as imagens serão gravadas em formato TIFF (.tif). As mensurações radiográficas dos defeitos serão realizadas com auxílio de um software específico para análises de

imagens (ImageJ, 2.0.0-rc-43/1.50e). Os ângulos radiográficos dos defeitos serão avaliados e definidos por duas linhas representando a superfície do implante e a superfície óssea do defeito.

De acordo com Isler 2018 et al., os pontos de referencia :

***CIO** (Contato implante-osso) - Primeiro contato apical entre superfície óssea e superfície do implante

***RI** (Referencia do implante) – Referencia coronal do corpo do implante melhor definida

Os seguintes parâmetros radiográficos lineares serão mensurados:

***VDD** (Profundidade vertical do defeito) - Distância entre CIO e RI

***DF** (VDD 12 meses – VDD baseline) Assim, DF indicara o preenchimento por tecido duro do defeito peri- implantar nas avaliações radiográficas (48).

Riscos em relação à Avaliação radiográfica : O risco de radiação é mínimo e para minimizá-lo será utilizado um avental de borracha plumbífero.

5. Análise dos resultados

A análise dos resultados será feita através de estatística descritiva com uso de tabelas e gráficos contendo frequências absolutas e relativas e parâmetros de média e desvio padrão. A comparação das variáveis quantitativas será feita através da análise de variância e teste de Tukey. As variáveis qualitativas serão comparadas utilizando o teste do qui-quadrado. A verificação de correlação entre as variáveis será feita através do coeficiente de correlação de Pearson e Spearman. Em todos os testes será adotado nível de significância de 5%.

6. Disseminação e avaliação

Dentre as possibilidades dos resultados esperados para o presente projeto de pesquisa, acreditamos que esses estarão envolvidos em publicações de impacto científico relevante, visto o ineditismo e importância do tema abordado. Além disso, acreditamos que os resultados deste estudo poderão proporcionar respostas para o estabelecimento de indicações seguras e precisas quanto ao tratamento regenerativo em indivíduos com doença peri-implantar, por meio de análises clínicas e radiográficas.

7. BIBLIOGRAFIA:

1. Berglundh T, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. Berglundh T, et al. *J Periodontol*. 2018. PMID: 29926955
2. Tomasi C, Regidor E, Ortiz-Vigón A, Derks J. Efficacy of reconstructive surgical therapy at peri-implantitis-related bone defects. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2019;46 Suppl 21:340-356.
3. Faggion, C. M. Jr, Listl, S., Frühauf, N., Chang, H. J., & Tu, Y. K. (2014). A systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials on non-surgical treatments for peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(10), 1015–1025. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12292>
4. Schwarz, F., John, G., Schmucker, A., Sahm, N., & Becker, J. (2017). Combined surgical therapy of advanced peri-implantitis evaluating two methods of surface decontamination: A 7-year follow-up observation. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(3), 337–342. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12648>
5. Faggion, C. M. Jr, Chambrone, L., Listl, S., & Tu, Y. K. (2013). Network meta-analysis for evaluating interventions in implant dentistry: The case of peri-implantitis treatment. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 15(4), 576–588. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2011.00384.x>
6. Lindhe, J., & Meyle, J. (2008). Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8 Suppl), 282–285. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x>
7. Maeda T, Matsunuma A, Kurahashi I, Yanagawa T, Yoshida H, Horiuchi N. Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells. *J Cell Biochem* 2004;92:458-471.
8. Stein D, Lee Y, Schmid MJ, et al. Local simvastatin effects on mandibular bone growth and inflammation. *J Periodontol* 2005;76:1861-1870.
9. Nyan M, Sato D, Oda M, et al. Bone formation with the combination of simvastatin and calcium sulfate in critical-sized rat calvarial defect. *J Pharmacol Sci* 2007;104:384-386.
10. Goes P, Lima AP, Melo IM, Rego RO, Lima V. Effect of atorvastatin in radiographic density on alveolar bone loss in wistar rats. *Braz Dent J* 2010;21:193-198
11. Sakoda K, Yamamoto M, Negishi Y, Liao J, Node K, Izumi Y. Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells. *J Dent Res* 2006;85:520-523.
12. Jordan E, Hsu YT, Bashutski J. Do statin medications improve periodontal health and/or outcomes? A systematic review. *Clinic Adv Periodontics* 2014;4:194-202.

13. Estanislau IM, Terceiro IR, Lisboa MR, et al. Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:877-855
14. Al-Kassas RS, El-Khatib MM. Ophthalmic controlled release in situ gelling systems for ciprofloxacin based on polymeric carriers. *Drug Deliv* 2009;16:145-152.
15. Ravikumara NR, Madhusudhan B, Nagaraj TS, Hiremat SR, Raina G. Preparation and evaluation of nimesulide- loaded ethylcellulose and methylcellulose nanoparticles and microparticles for oral delivery. *J Biomater Appl* 2009;24:47-64
16. Final report on the safety assessment of hydroxy- ethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose and cellulose gum. *J Am Coll Toxicol* 1986;5:260.
17. Avani R. Pradeep and Manojkumar S. Thorat, et al. Clinical effect of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: A randomized clinical trial.
18. A.R. Pradeep, N. Priyanka, Nitish Kaira, Savitha B. Naik, Soneder P, Singh and Santosh Martanade, et al. Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2-mg Simvastatin in the treatment of individuals with class II furcation defects: A randomized controlled clinical trial.
19. A.R. Pradeep, Nishanth S. Rao, Pavan Bajaj, and Minal Kumari, et al. Efficacy of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: A randomized double – masked controlled clinical trial.
20. NS Rao, AR Pradeep, P Bajaj, M Kumari, SB Naik, et al. Simvastatin local drug delivery in smokers with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial.
21. Priyanka N, A. Abhilash, Shahab Saquib, Nikhil Malgonkar, Nitin Kudyar, Aashima Gupta, Nitish Kalra, A.R. Pradeep, et al. Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2mg simvastatin in the treatment of patients with aggressive periodontitis: A randomized controlled clinical trial.
22. Aghazadeh, A., Persson, G. R., & Renvert, S. (2012). A single-centre randomized controlled clinical trial on the adjunct treatment of intra- bony defects with autogenous bone or a xenograft: Results after 12 months. *Journal of Clinical Periodontology*.
23. Behneke, A., Behneke, N., & d'Hoedt, B. (2000). Treatment of peri- implantitis defects with autogenous bone grafts: Six-month to 3-year results of a prospective study in 17 patients. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*
24. Khoury, F., & Buchmann, R. (2001). Surgical therapy of peri-implant disease: A 3-year follow-up study of cases treated with 3 different techniques of bone regeneration. *Journal of Periodontology*
25. Matarasso, S., Iorio Siciliano, V., Aglietta, M., Andreuccetti, G., & Salvi, G. E. (2014). Clinical and radiographic outcomes of a combined resective and regenerative approach in the treatment of peri-implantitis: A prospective case series. *Clinical Oral Implants Research*
26. Nart, J., de Tapia, B., Pujol, A., Pascual, A., & Valles, C. (2017). Vancomycin and tobramycin impregnated mineralized allograft for the surgical regenerative treatment of peri-implantitis: A 1-year follow-up case series. *Clinical Oral Investigations*
27. Roccuzzo, M., Pittoni, D., Roccuzzo, A., Charrier, L., & Dalmaso, P. (2017). Surgical treatment of peri-implantitis intrabony lesions by means of deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen: 7-year-results. *Clinical Oral Implants Research*
28. Roccuzzo, M., Gaudio, L., Lungo, M., & Dalmaso, P. (2016). Surgical therapy of single peri-implantitis intrabony defects, by means of deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen. *Journal of Clinical Periodontology*
29. Roos-Jans aker, A. M., Renvert, H., Lindahl, C., & Renvert, S. (2007a). Submerged healing following surgical treatment of peri-implantitis: A case series. *Journal of Clinical Periodontology*.
30. Roos-Jans aker, A. M., Persson, G. R., Lindahl, C., & Renvert, S. (2014). Surgical treatment of peri-implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: A 5-year follow-up. *Journal of Clinical Periodontology*.
31. Schwarz, F., Sahm, N., Bieling, K., & Becker, J. (2009). Surgical regenerative treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane: A four-year clinical follow-up report. *Journal of Clinical Periodontology*.

32. Schwarz, F., Sahm, N., Schwarz, K., & Becker, J. (2010). Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*.
33. Schwarz, F., John, G., Mainusch, S., Sahm, N., & Becker, J. (2012). Combined surgical therapy of peri-implantitis evaluating two methods of surface debridement and decontamination. A two-year clinical follow up report. *Journal of Clinical Periodontology*
34. Wiltfang, J., Zernial, O., Behrens, E., Schlegel, A., Warnke, P. H., & Becker, S. T. (2012). Regenerative treatment of peri-implantitis bone defects with a combination of autologous bone and a demineralized xenogenic bone graft: A series of 36 defects. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*.
35. Isehede, C., Holmlund, A., Renvert, S., Svenson, B., Johansson, I., & Lundberg, P. (2016). Effectiveness of enamel matrix derivative on the clinical and microbiological outcomes following surgical regenerative treatment of peri-implantitis. A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*
36. Wohlfahrt JC, Lyngstadaas SP, Rønold HJ, Saxegaard E, Ellingsen JE, Karlsson S, Aass AM. Porous titanium granules in the surgical treatment of peri-implant osseous defects: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*.
37. Jepsen K, Jepsen S, Laine ML, Anssari Moin D, Pilloni A, Zeza B, Sanz M, Ortiz-Vigona A, Roos-Jansåker AM, Renvert S. Reconstruction of peri-implant osseous defects: a multicenter randomized trial. *J Dent Res*. 2016
38. Schwarz F, Hertel M, Sager M, Bieling K, Sculean A, Becker J. Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18:161-170.
39. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. ENGLAND; 1975.
40. Muhlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta*. SWITZERLAND; 1971.
41. Ribeiro F V, Casarin RC V, Júnior FHN, Sallum E a, Casati MZ. The role of enamel matrix derivative protein in minimally invasive surgery in treating intrabony defects in single-rooted teeth: a randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2011.
42. Thylén MR, McConnell JC, Schmid MJ, et al. Effects of statin gels on murine calvarial bone. *J Periodontol* 2002.
43. Tonetti MS, Fourmouzis I, Suvan J, Cortellini P, Brägger U, Lang NP. Healing, post-operative morbidity and patient perception of outcomes following regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol*. 2004
44. Ribeiro F V, Casarin RC V, Palma M a G, Júnior FHN, Sallum E a, Casati MZ. Clinical and patient-centered outcomes after minimally invasive non-surgical or surgical approaches for the treatment of intrabony defects: a randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2011
45. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997
46. Kiyak H a, Hohl T, West R a, McNeill RW. Psychologic changes in orthognathic surgery patients: a 24-month follow up. *J Oral Maxillofac Surg*. 1984
47. Griffiths GS, Bragger U, Fourmouzis I, Sterne JA (1996) Use of an internal standard in subtraction radiography to assess initial periodontal bone changes. *Dentomaxillo Facial Radiol*.
48. Sila Cagri Isler DDS, PhD | Fatma Soysal DDS | Tugce Ceyhanlı DDS | Batuhan Bakırarar DDS | Berir Unsal DDS, PhD. Regenerative surgical treatment of peri-implantitis using either a collagen membrane or concentrated growth factor: A 12-month randomized clinical trial

