



**UNESP - Universidade Estadual Paulista**  
**“Júlio de Mesquita Filho”**  
**Faculdade de Odontologia de Araraquara**



**Javier Eduardo Vivanco Purisaca**

**Uso do gel de sinvastatina na terapia regenerativa da peri-implantite: estudo  
clínico controlado e randomizado**

**Araraquara**  
**2024**



**UNESP - Universidade Estadual Paulista**  
**Faculdade de Odontologia de Araraquara**



**Javier Eduardo Vivanco Purisaca**

**Uso do gel de sinvastatina na terapia regenerativa da peri-implantite: estudo  
clínico controlado e randomizado**

Tese apresentada ao Programa de pós-graduação em Odontologia da Área de Periodontia da Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Periodontia.

**Orientador: Prof. Dr. Luís Geraldo Vaz**

**Araraquara**  
**2024**

V856u Vivanco Purisaca, Javier Eduardo  
Uso do gel de sinvastatina na terapia regenerativa da peri-  
implantite: estudo / Javier Eduardo Vivanco Purisaca . --  
Araraquara, 2024  
47 p. : il., tabs.  
  
Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),  
Faculdade de Odontologia, Araraquara  
Orientador: Luis Geraldo Vaz  
  
1. Peri-implantite 2. Sinvastatina 3. Regeneração I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da  
Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

**Javier Eduardo Vivanco Purisaca**

**Uso do gel de sinvastatina na terapia regenerativa da peri-implantite: estudo  
clínico controlado e randomizado**

**Orientador: Prof. Dr. Luis Geraldo Vaz**

**Assinatura Orientador:**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Luis Vaz', written over a horizontal line.

**Assinatura Aluno:**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Javier', written below the signature of the supervisor.

**Araraquara, 23 de abril de 2024.**

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a todos os profissionais que tem o prazer de exercer essa profissão de odontologia, aqueles que enfrentam novos desafios e estão dispostos a aprender e crescer tanto no profissional como no pessoal. Que este trabalho permita a todos eles poder entender um pouco mais sobre peri-implantite e as alternativas de tratamento que existem atualmente para enfrentar esse desafio.

A minha família que sem importar a distancia sempre esteve presente.

A Vilma Roveri, que sempre se colocou a disposição para a realização do presente trabalho.

E de forma muito especial a Liliana Vivanco, porque a pesar da distancia sempre esteve presente.

## **AGRADECIMENTOS**

Antes que nada agradecer a Deus que mesmo sem eu merecer sempre foi muito generoso comigo.

À meu orientador Luís Geraldo Vaz pela grande confiança e parceria no desenvolvimento do presente trabalho.

À minha coorientadora Daniela Zandim-Barcelos por sempre estar presente e atenta no desenvolvimento do trabalho.

Aos pesquisadores colaboradores do estudo, Julio Sanchez-Puetate, Leandro Fernandes, que sem eles teria sido impossível a realização do presente trabalho.

Aos alunos de iniciação científica e alunos de graduação, Luana Tavares Costa, Ana Clara Tosta Barbosa, Raul Rensi, que com muito empenho e esforço colaboraram muito no presente trabalho.

Ao CNPq: O presente trabalho foi realizado com o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e tecnológico é uma entidade ligada ao Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações para incentivo à pesquisa no Brasil (CNPq) – Numero de processo: 1411166/2020-7.

Vivanco Purisaca JE. Uso do gel de sinvastatina na terapia regenerativa da peri-implantite: estudo clínico controlado e randomizado [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

## RESUMO

Defeitos ósseos periimplantares (DPI) 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 o tecido ósseo perdido pela PI. O gel de metilcelulose (GEL) carregado com sinvastatina (SIM) tem mostrado resultados significantes, obtendo ganho de inserção clínica e ganho ósseo radiográfico em defeitos ósseos causados pela periodontite. Atualmente não existe evidência científica sobre o uso de sinvastatina em DPI. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do preenchimento ósseo radiográfico do GEL carregado com SIM (GEL/SIM) em DPI. Foram selecionados 24 participantes portadores de DPI associados a PI, com defeito ósseo vertical  $\geq 3\text{mm}$  de profundidade ao exame radiográfico, associado a uma profundidade de sondagem (PS)  $\geq 6\text{mm}$ . Foram tratados segundo os grupos: 1) TRATAMENTO (n=12), pacientes com PI que receberam instrumentação com acesso cirúrgico, implantoplastia, colocação de enxerto de tecido conjuntivo e aplicação do GEL/SIM no defeito; 2 ) PLACEBO (n=12), pacientes com PI que receberam instrumentação com acesso cirúrgico, implantoplastia, colocação de enxerto de tecido conjuntivo e aplicação do GEL. Avaliações clínicas e radiográficas foram realizadas no início do tratamento e 6 meses após tratamento. Para comparação dos parâmetros avaliados Foram utilizados o teste t de student ( $\alpha=5\%$ ). Após 6 meses de tratamento uma diferença estatisticamente significativa se observou em ambos grupos em comparação com o início do tratamento nos parâmetros clínicos como Profundidade de Sondagem (PS), com uma redução de até 2,56mm em média para o grupo placebo e 2,84mm em média para o grupo tratamento; Nível de Inserção Clínica (NIC), com um ganho de 2,51mm para o grupo placebo e 2,78mm para o grupo tratamento; Índice de placa (IP) e sangramento à sondagem (SS) com uma redução significativa em ambos grupos. Após 6 meses de acompanhamento, o Índice Gengival (IG) apresentou diferenças significativas no grupo tratamento. Variáveis como Tecido Queratinizado (TQ); espessura de tecido da mucosa periimplantar (TT) e recessão da margem da mucosa periimplantar (REC) não apresentaram diferenças significativas. Nenhuma diferença significativa foi observada nos parâmetros clínicos entre os grupos quando estes foram comparados. O preenchimento ósseo radiográfico após 6 meses de acompanhamento teve um incremento médio de 1,01mm, para o grupo placebo e 2,26mm para o grupo tratamento. Quando os grupos foram comparados uma diferença significativa foi observada a favor do grupo tratamento. Após 6 meses de acompanhamento ambos grupos relataram por meio do questionário OHIP-14 uma melhor qualidade de vida. Não foi encontrado diferenças significativas entre os grupos dentro dos parâmetros que avaliaram a qualidade de vida do paciente ou a percepção do paciente em relação ao procedimento cirúrgico. O GEL/SIM parece ser eficaz para o tratamento de DPI associados a PI. Porém, estudos com uma quantidade maiores de amostras e tempo de acompanhamento são necessários para obter uma melhor compreensão do assunto.

**Palavras chave:** Peri-implantite. Sinvastatina. Regeneração.

Vivanco Purisaca JE. Use of the gel of simvastatin on the regenerative therapy of peri-implantitis: a randomized clinical trial [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

## **ABSTRACT**

Peri-implant defects are a risk for the loss of dental implants and progression of peri-implantitis. Several biomaterials have been evaluated in an attempt to regenerate this bone loss due to peri-implantitis. Methylcellulose gel (GEL) loaded with simvastatin (SIM) has shown significant results, obtaining clinical attachment gains and radiographic bone gains in infrabony defects caused by periodontitis. There is currently no scientific evidence on the use of simvastatin in peri-implant defects. Thus, the objective of this study was to evaluate the effectiveness of GEL carried with SIM (GEL/SIM) in peri-implant defects. 24 patients were selected, associated with peri-implantitis with a minimum of  $\geq 3$ mm vertical bone loss on radiographic examination, associated with a probing depth (PD)  $\geq 6$ mm. They were treated according to groups: 1) TREATMENT (n=12), subjects with peri-implantitis who received instrumentation with surgical access, implantoplasty, placement of connective tissue graft and application of GEL/SIM ; 2) PLACEBO (n=12), subjects with peri-implantitis received instrumentation with surgical access, implantoplasty, placement of connective tissue graft and application of GELM. Clinical and radiographic assessments were carried out at baseline and 6 months after treatment. To compare the evaluated parameters, t student test ( $\alpha=5\%$ ) were used. After 6 months of treatment, a statistically significant difference was observed in both groups compared to baseline in clinical parameters such as PD, with a mean reduction of up to 2.56mm for the placebo group and 2.84mm for the treatment group; clinical attachment level, with a gain of 2.51mm for the placebo group and 2.78mm for the treatment group; Plaque index and bleeding on probing with a significant reduction in both groups. After 6 months of follow-up, Gingival Index (GI) showed a significant difference in the treatment group. Variables such as Keratinized Tissue (KT); tissue thickness (TT) and marginal recession (REC) did not show significant differences. No significant differences were observed in clinical parameters when groups were compared at 6 months. In radiographic parameters, bone filling after 6 months of follow-up had an average increase of 1.01mm for the placebo group and 2.26 for the treatment group. When the groups were compared a significant difference was observed in favor for the treatment group. After 6 months of follow-up, both groups reported a better quality of life. No significant differences were found between the groups within the parameters that assessed the patient's quality of life or the patient's perception regarding the surgical procedure. GEL/SIM appears to be effective for the treatment of PI. However, studies with a larger sample and longer follow-up time are necessary to obtain a better understanding of the subject.

**Keywords:** Peri-implantitis. Simvastatin. Regeneration.



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

DPI: Defeitos periimplantares

PI : Peri-implantite

GEL: Gel de mmetilcelulose

SIM: Sinvastatina

PS: Profundidade de sondagem

IP: Indice de placa

SS: Sangramento a sondagem

KT: Tecido queratinizado

TT: Espesura de tecido mole ves

RCT: Estudo clínico controlado e randomizado

JVP: Javie Vivanco Purisaca

JSP: Julio Sanchez-Puetate

DZB: Daniela Zandim-Barcelos

LGV: Luis Geraldo Vaz

LF: Leandro Fernandes

## SUMÁRIO

|                                                                               |           |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                                                     | <b>09</b> |
| <b>2 PROPOSIÇÃO .....</b>                                                     | <b>11</b> |
| <b>2.1 Objetivos Especificos.....</b>                                         | <b>11</b> |
| <b>3 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>                                          | <b>12</b> |
| <b>4 MATERIAL E MÉTODO.....</b>                                               | <b>18</b> |
| <b>4.1 Seleção dos Pacientes.....</b>                                         | <b>18</b> |
| <b>4.2 Cálculo Amostral .....</b>                                             | <b>19</b> |
| <b>4.3 Randomização e Cegamento.....</b>                                      | <b>19</b> |
| <b>4.4 Delineamento do Estudo .....</b>                                       | <b>19</b> |
| <b>4.5 Plano de Pesquisa.....</b>                                             | <b>20</b> |
| <b>4.5.1 Fase pré-cirúrgica .....</b>                                         | <b>20</b> |
| <b>4.5.2 Fase cirúrgica .....</b>                                             | <b>21</b> |
| <b>4.5.3 Avaliação clínica .....</b>                                          | <b>26</b> |
| <b>4.5.4 Avaliação radiográfica.....</b>                                      | <b>27</b> |
| <b>4.5.5 Avaliação da percepção do paciente em relação ao tratamento.....</b> | <b>28</b> |
| <b>4.5.6 Análise dos resultados .....</b>                                     | <b>28</b> |
| <b>5 RESULTADOS.....</b>                                                      | <b>29</b> |
| <b>6 DISCUSSÃO .....</b>                                                      | <b>37</b> |
| <b>7 CONCLUSÃO .....</b>                                                      | <b>41</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                                      | <b>42</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A peri-implantite é uma condição patológica associada à placa bacteriana ocorrendo em tecidos ao redor do implante dentário, caracterizado por uma inflamação na mucosa peri-implantar e uma perda progressiva de osso de suporte<sup>1</sup>. Uma metanálise recente mostrou que a prevalência média ponderada de peri-implantite é de 22% na Europa e nas Américas do Sul e do Norte<sup>2</sup>. Por outro lado, um estudo prospectivo revelou que a prevalência de peri-implantite ao nível do paciente e do implante foram na China, em 19% e 11,2%, respectivamente<sup>3</sup>. O objetivo do tratamento da peri-implantite é a resolução da inflamação dos tecidos moles e, subsequentemente, a prevenção da progressão da perda óssea marginal<sup>4</sup>. Dados recentes sugerem que a peri-implantite ocorre nos primeiros anos de instalação do implante e, na ausência de tratamento, a doença progride em um padrão não linear e acelerado<sup>5</sup>. Tratamentos não cirúrgicos são frequentemente insuficientes para atingir este objetivo<sup>5,6</sup>, entretanto, procedimentos cirúrgicos são considerados mais eficazes no tratamento da peri-implantite<sup>7,8</sup>. Isto parece provavelmente ser devido ao acesso limitado à superfície do implante, o que torna difícil limpar eficazmente a superfície do implante contaminada e (ao contrário da pele ou mucosa) que não se desprende. Portanto, intervenções cirúrgicas são frequentemente necessárias<sup>9</sup>.

Poucos são os estudos clínicos controlados avaliando técnicas regenerativas em defeitos peri-implantares. Estes estudos buscaram preencher o defeito ósseo e a resolução do processo inflamatório. No intuito de buscar uma nova osseointegração o próprio titânio foi usado para preencher defeitos ósseos ao redor de implantes dentários em forma de grânulos porosos de titânio<sup>10,11</sup>, obtendo resultados satisfatórios dentro dos parâmetros clínicos como uma redução da profundidade de sondagem de 1,6mm, uma redução de sangramento à sondagem e um preenchimento ósseo radiográfico de 42,20%. Outro estudo, seguindo o princípio da técnica de regeneração óssea guiada, foi utilizado o enxerto ósseo bovino desproteínizado (DBBM) associado a uma membrana de colágeno bilaminada (NBCM)<sup>12,13</sup> preenchendo os defeitos com o DBBM e recobrindo o mesmo usando NBCM. Buscando o isolamento da região de qualquer outro tipo de migração celular. Por outro lado, em um outro experimento foi aplicado proteínas derivadas do esmalte buscando um efeito regenerativo nos defeitos ósseos ao redor do implante dentário, assim como também um efeito antimicrobiano<sup>14,15</sup>. Todas as alternativas de tratamento

mencionadas anteriormente foram comparadas com um grupo controle que apenas tinha como terapia a descontaminação cirúrgica de forma mecânica. Apesar de que apenas as terapias regenerativas atingiram um preenchimento ósseo radiográfico significativo em comparação com o início do tratamento, todas as terapias demonstraram serem eficazes para a resolução clínica da peri-implantite.

Uma outra alternativa de tratamento quando se trata de defeitos ósseos é o sistema de liberação controlada de fármacos. O objetivo final de qualquer sistema de liberação controlada de fármacos é estender, confinar e direcionar o medicamento ao tecido doente com uma interação protegida<sup>16</sup>. Uma alternativa já conhecida na literatura é a formulação de 1,2mg de sinvastatina carregada em gel de metilcelulose. A sinvastatina possui um efeito osteoindutor, estimulando a proteína BMP2. Esta formulação têm demonstrado resultados clínicos e radiográficos satisfatórios quando foi aplicada em defeitos ósseos periodontais evidenciando um ganho de preenchimento ósseo radiográfico de até 1,42mm em defeitos infraósseos e um ganho de 25,16% em defeitos de furca<sup>17-19</sup>. Contudo não existe evidência sobre o uso de sinvastatina em defeitos ósseos produzidos por peri-implantite.

Na falta de trabalhos clínicos para um melhor entendimento da peri-implantite e suas abordagens regenerativas, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia de 1,2mg de sinvastatina associado ao gel de metilcelulose em defeitos periimplantares por meio de um estudo clínico controlado e randomizado.

## **2 PROPOSIÇÃO**

Avaliar o efeito do GEL/SIM no tratamento de defeitos periimplantares

### **2.1 Objetivos Especificos**

Comparar os resultados clínicos, radiograficos e resultados avaliados pelo paciente de dois tipos de tratamentos propostos (PLACEBO vs GEL/SIM)

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

O número de implantes colocados por ano aumentou exponencialmente e provavelmente continuará a aumentar à medida que os protocolos de tratamento se tornam mais previsíveis e bem-sucedidos ao longo do tempo. Um implante é considerado saudável quando não há sinais clínicos visíveis de inflamação ao redor do implante; isto é, os tecidos moles periimplantares são de cor rosa coral e de consistência firme, sem sangramento e/ou supuração à sondagem, com uma profundidade de sondagem  $\leq 4\text{mm}$  e sem perda óssea marginal além do processo fisiológico inicial de remodelação óssea<sup>20</sup>.

Na peri-implantite, ocorre uma inflamação patológica dos tecidos redor do implante. O tecido mole peri-implantar aparecerá inflamado com sangramento e/ou supuração à sondagem e um aumento na profundidade de sondagem, normalmente estendendo-se até 6 mm ou mais. Há também perda óssea marginal periimplantar progressiva além da remodelação óssea fisiológica inicial<sup>21</sup>. Estudos sobre o tratamento da peri-implantite revelaram que a terapia não cirúrgica tem eficácia limitada no tratamento da maioria dos casos de peri-implantite<sup>20,21</sup>. Isso parece provavelmente ser devido ao acesso limitado à superfície do implante, o que torna difícil descontaminar eficazmente a superfície contaminada e sem retenção do implante. Portanto, intervenções cirúrgicas são frequentemente necessárias<sup>9</sup>.

O principal objetivo da terapia cirúrgica é obter acesso para remoção do biofilme e dos depósitos de placa bacteriana calcificada (cálculo) da superfície do implante, o que permite a cicatrização e, em última análise, reduz o risco de progressão da doença<sup>3</sup>. As técnicas regenerativas procuram adicionalmente regenerar o defeito ósseo<sup>22,23</sup>.

Um dos grandes desafios da peri-implantite é a descontaminação na superfície do implante. A implantoplastia aparece como uma alternativa de terapia ressectiva na qual se busca modificar a superfície exposta do implante para atingir a descontaminação desejada. Este procedimento está baseado na remoção das roscas do implante para criar uma superfície lisa que seja menos favorável à adesão do biofilme e em consequência a uma reinfecção. Um estudo com 3 anos de acompanhamento aplicando implantoplastia associado a uma cirurgia ressectiva aumentou a taxa de sobrevivência do implante, diminuiu significativamente a

profundidade de sondagem, supuração, sangramento à sondagem e esteve associado a um nível de crista óssea estável em comparação com o grupo controle onde foi realizada apenas uma cirurgia ressectiva onde os níveis de perda óssea aumentaram de 1,45mm a 1,54mm<sup>24,25</sup>.

Outra consideração importante no tratamento da periimplantite é a topografia do defeito periimplantar. De acordo com um estudo clínico<sup>26</sup>, avaliando os tipos de defeito periimplantar existem defeitos de **Classe 1: Defeitos infraósseos** (classe 1a - deiscência vestibular; classe 1b - defeitos de 2 a 3 paredes; classe 1c - defeito circunferencial). **Classe 2: Defeito horizontal/supracrestal**. **Classe 3: Defeitos combinados** (classe 3a - deiscência vestibular + perda óssea horizontal; classe 3b - defeitos de 2 a 3 paredes + perda óssea horizontal; classe 3c - defeito circunferencial + perda óssea horizontal)

As terapias regenerativas, além de buscar a resolução do processo inflamatório também têm como objetivos: a) Regeneração do defeito ósseo, b) Alcançar uma nova osseointegração e c) limitar a recessão dos tecidos moles periimplantares. O consenso do European Workshop on Periodontology recomenda aos clínicos considerar procedimentos regenerativos como parte da terapia periimplantar em casos de implantes exibindo defeitos infraósseos com  $\geq 3$ mm de profundidade, 3 ou 4 paredes - defeitos contidos (defeitos em forma de cratera) e com presença de tecido queratinizado<sup>27</sup>.

Dentro dos estudos clínicos apresentados em uma revisão de literatura recente<sup>28</sup> avaliaram procedimentos regenerativos em defeitos periimplantares, 7 são estudos clínicos randomizados e controlados (RCT)<sup>10,11,14,15,29-31</sup>. Estes estudos avaliaram por meio de parâmetros clínicos e radiográficos a eficácia de diferentes tipos de substitutos ósseos como enxertos autogêno, heterogêno, grânulos porosos de titânio e agentes biologicamente ativos por meio de terapias cirúrgicas obtendo resultados significantes no preenchimento ósseo radiográfico com resultados satisfatórios em parâmetros clínicos como redução significativa da profundidade de sondagem em comparação com o início de tratamento. Porém, estes estudos sugerem que procedimentos regenerativos podem gerar mudanças favoráveis significativas nos tecidos peri-implantares dos pacientes com defeitos ósseos ao redor do implante em um nível clínico e radiográfico.

Embora os enxertos ósseos autógenos ainda sejam considerados o padrão ouro em cirurgias regenerativas<sup>27</sup>, os resultados comparando um enxerto heterogêneo com enxerto autógeno apontaram para resultados clínicos e radiográficos significativamente melhores com o uso de enxertos heterogêneos<sup>29</sup>. Quando o enxerto ósseo heterogêneo foi comparado com partículas osseas aloplásticas (hidroxiapatita), o enxerto ósseo heterogêneo apresentou melhores resultados clínicos<sup>30</sup>. Por outro lado, o uso de partículas de titânio resultou em um preenchimento radiográfico significativamente maior do defeito ósseo do que o xenoenxerto, mas os resultados clínicos não diferiram entre as duas modalidades de tratamento<sup>31</sup>.

Muitos estudos têm investigado o uso de membranas absorvíveis<sup>29-37</sup>, e não absorvíveis<sup>38,32,39</sup> posicionadas sobre o enxerto. Os dados disponíveis na literatura não deixam claro se o uso da membrana melhora os resultados de tratamentos regenerativos<sup>29,32,35</sup>. Inclusive 2 estudos falharam em demonstrar benefícios em parâmetros clínicos e radiográficos, como o uso de membranas associadas a enxertos autógenos ou enxertos aloplásticos após 3 e 5 anos de acompanhamento respectivamente<sup>32,35</sup>. Por outro lado, em um estudo comparativo com 4 anos de acompanhamento, a associação de osso heterogêneo e membrana de colágeno apresentou melhores resultados clínicos (em termos de redução de sangramento à sondagem e redução de profundidade de sondagem) em comparação com partículas de hidroxiapatita sem membrana<sup>29</sup>. Portanto, a evidência disponível não é suficiente para demonstrar a superioridade de um material, produto ou membrana específico em termos dos benefícios do tratamento clínico a longo prazo de abordagens regenerativas<sup>28</sup>.

Diversos tipos de materiais biologicamente ativos já foram testados para o tratamento regenerativo da periimplantite como as proteínas derivadas do esmalte<sup>14,15,41</sup>, concentrados plaquetários<sup>42,31</sup>, fatores de crescimento<sup>43</sup>, enxertos heterogêneos contendo proteínas morfogenéticas, fatores de crescimento endotelial vascular<sup>44</sup>, membranas de fibrina rica em plaquetas<sup>30</sup>.

Dentro dos agentes biologicamente ativos mencionados anteriormente, o agente estudado com um maior tempo de acompanhamento são as proteínas derivadas do esmalte, avaliando sua eficácia na terapia regenerativa da periimplantite por um período de 5 anos de acompanhamento. Este estudo comparou as proteínas deixadas do esmalte com um grupo controle que tinha como terapia a descontaminação mecânica por meio de um acesso cirúrgico<sup>14</sup>. Apesar que



os resultados nos parâmetros clínicos foram comparáveis entre os grupos teste e controle, o grupo submetido a proteínas derivada do esmalte foi associado a um nível de crista óssea significativamente maior após 12 meses de acompanhamento. Contudo após 3 e 5 anos de acompanhamento, o efeito positivo das proteínas derivadas do esmalte na crista óssea não foi mantida<sup>15</sup>.

Um outro estudo clínico avaliando terapias antibióticas com uma amostra de 100 pacientes apresentando periimplantite utilizou Amoxicilina 750 mg de cada 12 em 12 horas por 10 dias, iniciada 3 dias antes da cirurgia e antissépticos bucais como Digluconato de clorexidina 0,2%, demonstraram que após de 3 anos de acompanhamento não houveram diferenças significativas nos parâmetros clínicos<sup>45</sup>,  
<sup>46</sup>.

Outra alternativa de tratamento quando se trata de defeitos ósseos é o sistema de liberação controlada de fármacos. O objetivo final de qualquer sistema de liberação controlada de fármacos é estender, confinar e direcionar o medicamento ao tecido doente com uma interação protegida<sup>16</sup>. Um dos fármacos com potencial osteoindutor são as estatinas. Estas são consideradas como estimuladoras da expressão de proteína morfogenética óssea – 2 (BMP-2)<sup>47</sup>, influenciando na formação de osso. Estudos em animais têm reportado sucesso em regeneração de osso quando as estatinas são aplicadas localmente<sup>47-51</sup>. Uma revisão sistemática<sup>52</sup>, concluiu que o uso de estatinas de forma local (1,2mg de Simvastatina em gel) e sistêmica (20mg Atorvastatina) em pacientes adultos ( $\geq 30$  anos) com periodontite crônica mostram um desfecho clínico e radiográfico positivo, 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<sup>53</sup> também indicaram efeitos benéficos das estatinas, e seu potencial de melhorar os efeitos terapêuticos durante os tratamentos periodontais.

O gel de metilcelulose é amplamente usado tanto na odontologia como na oftalmologia como veículo farmacológico de liberação controlada em uma variedade de formulações farmacêuticas. Usado de forma local como gel, carregando ciprofloxacino, nimesulida para liberação controlada destes fármacos na cavidade oral<sup>54,55</sup>. Também tem sido usado com muita frequência em cosméticos e produtos de alimentos. A metilcelulose é considerada um material não tóxico, não alergênico e não irritável e é usado como veículo de liberação controlada de drogas terapêuticas<sup>56</sup>.

Inicialmente estudos pre-clínicos testaram uma dose de 2,2mg de sinvastatina<sup>57</sup>, mostrando uma formação óssea significativa após uma única aplicação de gel de metilcelulose associado a SIM de 2,2mg. Contudo, essa formação óssea vinha acompanhada de uma inflamação considerável dos tecidos moles. Posteriormente outro estudo pré-clínico <sup>48</sup> demonstrou que reduzindo a dose de 2,2mg para 0,5mg havia uma diminuição da inflamação, sendo clinicamente aceitável sem sacrificar o potencial de formação óssea do fármaco. Assim, ccercca de 45% de formação óssea foi reportada usando a dose de 0,5mg, quantidade similar observada a uma dose de 2,2mg. No entanto, devido à dificuldade de atingir uma viscosidade apropriada com uma concentração menor de sinvastaina é que no primeiro estudo clínico avaliando o potencial de formação óssea de SIM em defeitos infraósseos periodontais usaram a concentração de 1,2mg de SIM, concentração adequada para a preparação de um gel com uma viscosidade e consistência fluida apropriada para poder passar através de uma seringa e ser usada clinicamente<sup>17</sup>. Estudos clínicos usando 1,2mg de SIM, 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<sup>17</sup> e defeitos de furca<sup>18</sup> obtendo uma redução significativa na profundidade de sondagem de 4,05mm em comparação com o grupo placebo, (abordagem cirúrgica associado a descontaminação mecânica) 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 (abordagem cirúrgica associado a descontaminação mecânica) em pacientes com periodontite crônica e portadores de diabetes mellitus tipo 2<sup>58</sup>. A sinvastatina associada a gel de metilcelulose também tem sido testada em pacientes fumantes, com periodontite crônica <sup>59</sup>, e pacientes com periodontite agressiva<sup>19</sup> ganhos significativos tannto no PS como no NIC. Além das vantagens clínicas e radiográficas já mencionadas anteriormente, a formulação da sinvastatina associada a gel de metilcelulose é de baixo custo, fácil preparação e manuseio por sua condição de gel.

Certamente a sinvastatina (1,2mg em gel de metilcelulose) tem demonstrado ser uma alternativa para defeitos infra-ósseos periodontais. Frente a isso, é possível

afirmar que nada se sabe de seu uso em defeitos peri-implantares e seu potencial regenerativo neste tipo de defeitos.

Resultados obtidos comparando abordagens cirúrgicas e não cirúrgicas para o tratamento da peri-implantite 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 periimplantite. Por outro lado, evidencia científica de terapias regenerativas para defeitos periimplantares ainda se encontram emergindo. Na falta de estudos clínicos randomizados e controlados no uso de sinvastatina em defeitos periimplantares, este estudo visa avaliar em 6 meses os efeitos clínicos e radiográficos de 1,2mg de sinvastatina carregada em gel de metilcelulose em defeitos periimplantares de pacientes com peri-implantite.

## 4 MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo trata-se de um ensaio clínico randomizado. Os participantes do estudo foram distribuídos aleatoriamente para aplicação de uma intervenção (GEL/ SIM) comparada a outra intervenção (PLACEBO). Os grupos foram acompanhados por um período de tempo de 6 meses e analisados por desfechos específicos, definidos no início do estudo.

### 4.1 Seleção dos Pacientes

A seleção, bem como o tratamento, dos pacientes foi realizada dentro das exigências éticas estabelecidas pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos (CEP) da Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP através da plataforma Brasil (Base nacional e unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos para todo o sistema CEP/Conep) com #CAAE 39933120.0.0000.5416 e registrado na plataforma REBEC (Plataforma virtual de acesso livre para registro de estudos experimentais e não experimentais realizados em seres humanos) com #12236. Todos os pacientes receberam informação detalhada do procedimento, e assinaram um consentimento informado. A guia CONSORT para ensaios clínicos foi seguida e o fluxograma do estudo é apresentado na Figura 1. Dessa forma, foram selecionados 24 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 periimplantares e perda óssea radiográfica em pacientes com idade maior a 18 anos); presença de defeito periimplantar em exame radiográfico com dimensões  $\geq 3$ mm de profundidade e com uma morfologia do defeito Ib, Ic, IIIb e IIIc<sup>26</sup>; associado a bolsa periodontal  $\geq 6$ mm de PS; apresentar menos de 20% de índice de placa (IP)<sup>60</sup> e de sangramento à sondagem (SS)<sup>61</sup> após 6 semanas decorridas da terapia inicial; consentimento formal para a participação na pesquisa.

Os critérios de exclusão foram: 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 periimplantar 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

Um calculo amostral foi realizado previamente, em função da variável primaria (RDF), descrita por Renvert et al. 2021<sup>13</sup>. Usando uma diferença minima a ser detectada de 1,5mm sob um  $\alpha = 5\%$  e um poder  $\beta = 20\%$ , sendo necessário um tamanho mínimo da amostra de 20 pacientes (10 em cada grupo). O tamanho da amostra foi então finalizado em um total de 24 pacientes para compensar o 20% de abandono previsto.

## 4.3 Randomização e Cegamento

Foi caracterizado um estudo cego, no qual os pacientes não souberam a qual grupo pertencem. O operador (JVP) foi cego em relação aos tratamentos ate o momento da cirurgia onde era comunicado do tipo de tratamento a ser realizado. A divisão dos pacientes para cada grupo foi realizada por sorteio para que a amostra seja inteiramente casual, sendo os tratamentos distribuídos aleatoriamente entre os pacientes. Foram utilizados envelopes pardos, no momento do procedimento cirúrgico, contendo a informação do grupo de tratamento que foi gerada previamente através de um sistema computadorizado (*Research Randomizer, Copyright © 1997-2023 by Geoffrey C. Urbaniak and Scott Plous*)

## 4.4 Delineamento do Estudo

Foi realizado um estudo paralelo em 24 pacientes, com duração de 6 meses. Os pacientes selecionados serão divididos em 2 grupos, cujos implantes receberam os tratamentos propostos, como se segue:

Grupo TRATAMENTO - GEL/SIM (12 pacientes) – Pacientes com diagnóstico de PI, nos quais os defeito ósseos previamente selecionados receberão instrumentação por meio de acesso cirúrgico, IP, colocação de ETC, e adicionalmente, a aplicação de GELM/SIM no defeito;

Grupo PLACEBO (12 pacientes) – Pacientes com diagnóstico de PI nos quais defeitos ósseos previamente selecionados receberão instrumentação por meio de acesso cirúrgico, IP, colocação de ETC e aplicação de GEL.

## 4.5 Plano de Pesquisa

A parte experimental do estudo compreende uma fase pré-cirúrgica, fase cirúrgica e pós cirúrgica como se segue a continuação:

### 4.5.1 Fase pré-cirúrgica

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

**Terapia inicial:** Todos os pacientes foram 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. Foram fornecidas aos indivíduos escovas macias em conjunto a um creme dental fluoretado, os quais foram repostos conforme a necessidade. Foi 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 foi preparado de acordo com estudos previamente realizados<sup>57</sup> por dois operadores (LGV, LF) do departamento de matérias dentários da faculdade de Odontologia de Araraquara.

Para obter uma padronização, 0,1 ml de GEL/SIM foi preparado (1,2mg/0,1ml) dentro de uma seringa de 10ml. Uma quantidade de 0,600g do polímero de metilcelulose; 0,600g de sinvastatina; e 50g de água destilada foram medidas por meio de uma balança analítica. O polímero de metilcelulose foi adicionado com muito cuidado dentro do recipiente que continha água destilada previamente aquecida de 50°C a 60°C e misturado por meio de um agitador mecânico. Posteriormente a sinvastatina foi adicionada cuidadosamente até atingir uma solução homogênea. Deixando a solução esfriar a temperatura ambiente e sendo armazenada a 3,3°C até

o dia seguinte do ato cirúrgico. Assim, o gel de metilcelulose foi preparado a uma concentração de ~1,2%.

#### 4.5.2 Fase cirúrgica

Implantes que apresentaram PS residual  $\geq 6\text{mm}$  (Figura2) associada a evidências radiográficas de defeitos ósseos periimplatares (Figura 6), de acordo com os critérios de inclusão supracitados, foram incluídos na fase cirúrgica. Os procedimentos regenerativos somente foram agendados quando todos os procedimentos não-cirúrgicos necessários foram realizados em concomitância a níveis adequados de IP e SS de no máximo 20%. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados por um mesmo operador especialista tanto em periodontia como implantodontia (JVP).

**Descrição da técnica:** Após a administração de anestésicos locais (Articaina 4% com epinefrina 1:100.000, DFL®), retalhos de espessura total foram elevados na intenção de acessar todas as faces do defeito. Fazendo uso de uma lamina 15c (Swann Morton®) incisões sulculares ao redor do implante foram realizadas estendendo para mesial e distal dos dentes ou implantes adjacentes, incluindo toda a papila no retalho. Não foram realizadas incisões relaxantes (Figura 3). Foi então removido cuidadosamente todo o tecido de granulação, e subsequentemente foi realizada a instrumentação no defeito; fazendo uso de brocas diamantadas de haste longa (#1016HL, KG Sorensen®), a terapia de implantoplastia foi realizada em todas as superfícies supracrestais do implante, logo depois as superfícies receberam um polimento usando borrachas de amalgama (Microdont®) (Figura 4). A área cirúrgica foi 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. Foi realizada a coleta do enxerto de tecido conjuntivo da região doadora (palato), se procedeu com a sutura da região doadora usando fio de nylon (Shallon®), posteriormente se posicionou o enxerto na região receptora usando fio Vycril 5/0 (Ethicon®) no intuito de aumentar o tecido queratinizado e espessura tecidual da face vestibular do implante. Só depois da fase de debridamento, e da exposição total do defeito, aconteceu a randomização dos defeitos sempre e quando tenham estado dentro das características morfológicas descritas anteriormente (IIb, IIc, IIIb IIIc). Para o grupo tratamento, com ajuda de uma seringa de 10ml se procedeu com a aplicação

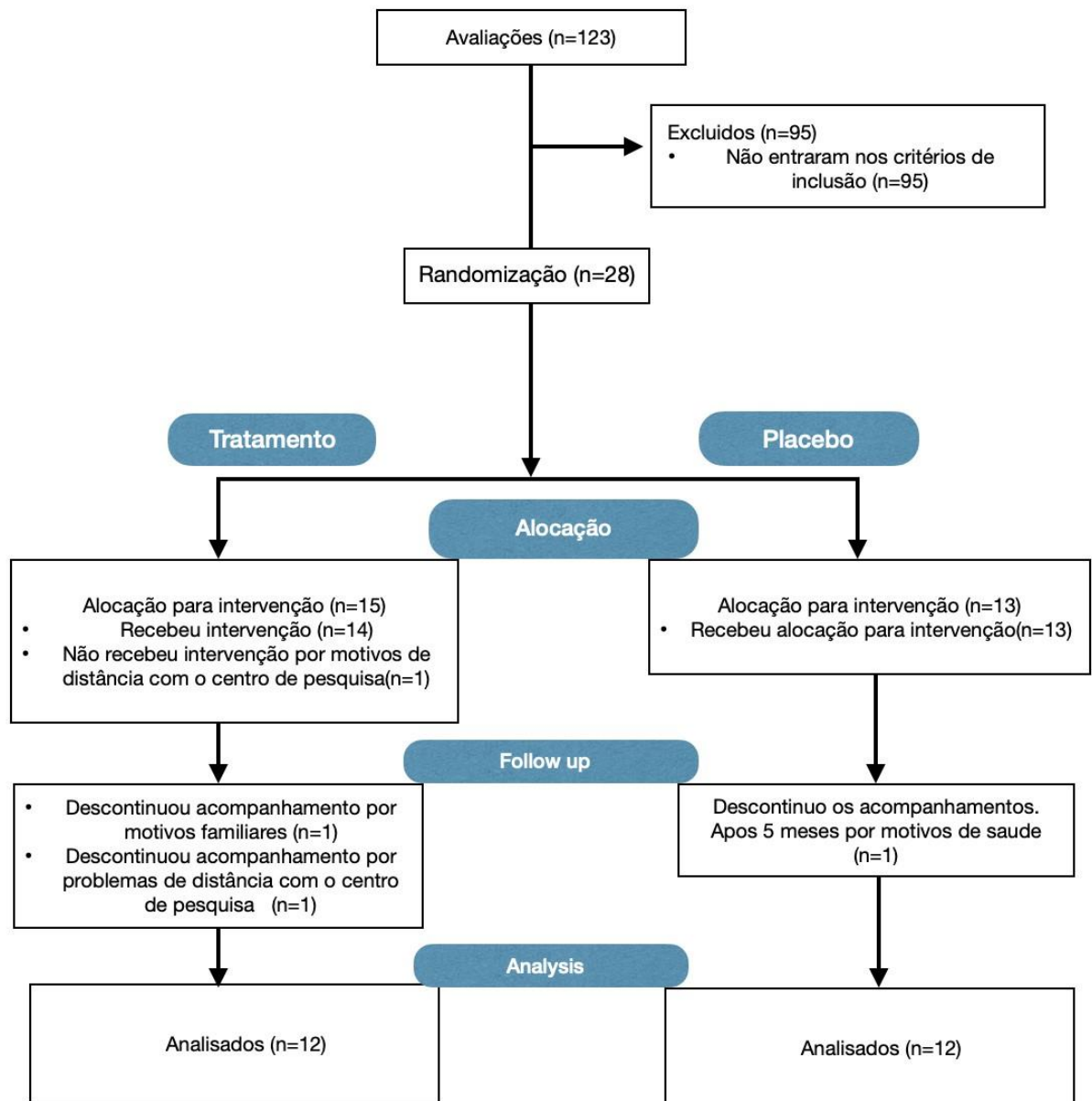
de GELM/SIM (Figura 5), enquanto que para o grupo placebo foi realizado apenas o acesso cirúrgico e aplicação de GELM. Para tal, a superfície em questão teve que estar totalmente descontaminada. Esta substância foi aplicada imediatamente no defeito peri-implantar exposto. A aplicação se iniciou na porção mais apical do nível ósseo até a cobertura total do defeito. Os retalhos foram então reposicionados e suturados passivamente até o fechamento primário dos tecidos (Figura 6). Finalmente uma placa de resina acrílica com cimento cirúrgico foi posicionada no palato do participante para ajudar na cicatrização do leito doador do enxerto de tecido conjuntivo.

**Cuidados pós-operatórios:** Os pacientes foram 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 14 dias). As suturas foram removidas após 15 dias decorridos do procedimento cirúrgico. Durante o período pós-operatório foi 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 forem retomados. Todos os pacientes foram instruídos a tomarem medicação antibiótica Amoxicilina 500mg, a cada 8 horas, por 7 dias; pacientes que forem alérgicos à Amoxicilina, iriam ser instruídos 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:** Reações adversas ou alérgicas foram evitadas por meio da anamnese.

**Riscos em relação a medicação pre e pós-cirúrgica:** Reações adversas ou alérgicas foram evitadas por meio da anamnese.



**Figura 1-** Fluxograma do estudo CONSORT

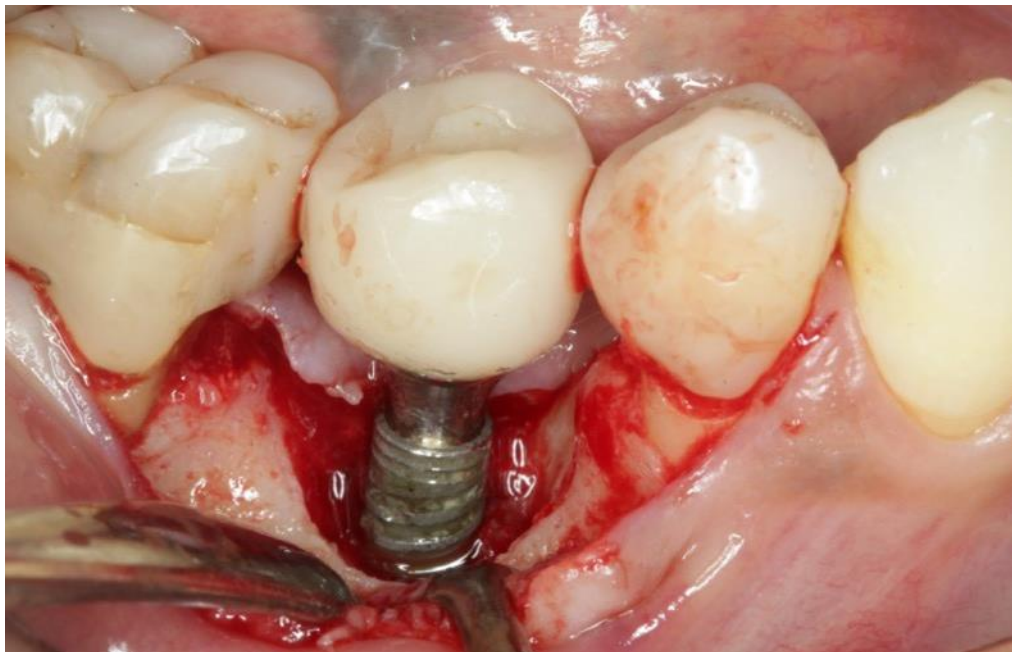
Fonte: Elaboração própria.

**Figura 2** – Implante com PS residual após terapia não cirúrgica



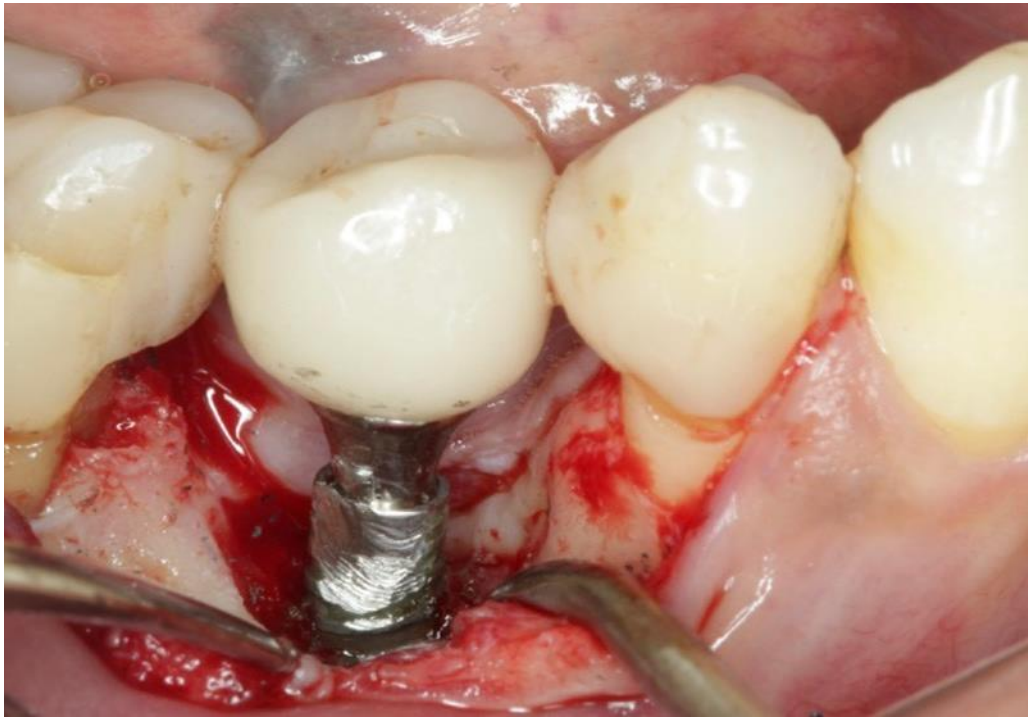
Fonte: Arquivo pessoal do autor.

**Figura 3** – Descolamento do retalho e Exposição do defeito ósseo



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

**Figura 4 – Implante 45 após implantoplastia**



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

**Figura 5 – Aplicacao de 1,2mg de sinvastatina no defeito ósseo**



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

**Figura 6 – Sutura final**



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

#### **4.5.3 Avaliação clínica**

Foi realizada a calibração prévia do examinador (JVP) com outro especialista de muita experiência (DZB) 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 ao estudo. O índice de Kappa e a correlação intra-classe foram utilizados para avaliar a reprodutibilidade e a concordância. Todos os parâmetros clínicos foram obtidos utilizando uma sonda periodontal do tipo Carolina do Norte, antes da fase cirúrgica, e 6 meses após tratamento.

Os parâmetros clínicos avaliados por um operador (JVP) foram: Índice de Placa – **IP** ; índice gengival - **IG**; Sangramento à sondagem – **SS**; Nível de Inserção Clínica – **NIC**: distancia entre a base da plataforma do implante e a base da bolsa; Profundidade de Sondagem – **PS** : distância da margem da mucosa peri-implantar à base da bolsa clinicamente detectável, da bolsa peri-implantar. tecido queratinizado - **KT**: Distância entre a margem gengival e a junção mucogengival. Espessura de tecido mole vestibular - **TT**, a 1mm da margem gengival usando uma lima endodôntica nro

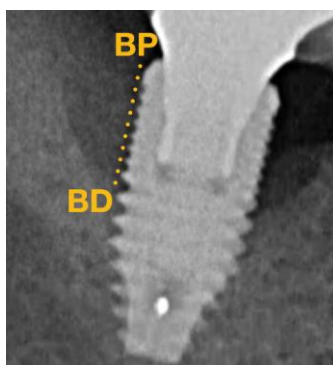


10, perpendicular à superfície do tecido, e uma batente de silicone sobre a superfície gengival. O batente do disco de silicone será colocado em contato firme com a superfície. Após a retirada da lima, a distância entre a ponta da lima e o batente de silicone será estimada por meio de uma régua endodôntica.

#### 4.5.4 Avaliação radiográfica

O objetivo principal do estudo foi determinar a média das medidas mesial e distal do preenchimento ósseo radiográfico após de 6 meses de acompanhamento. Para garantir a imparcialidade, um investigador (JVP) que não tinha conhecimento do processo de randomização analisou todas as radiografias utilizando o ImageJ (versão 2.0.0, National Institute of Health, EUA). Para calibrar as imagens, foi utilizado um diâmetro conhecido de uma esfera de aço fixada no implante ou dente próximo ao defeito ósseo. A distância da plataforma do implante (BP) até o contato osso-implante (BD) mais coronal foi medida (Figura 7). Leituras duplicadas foram feitas com intervalo de duas semanas para garantir consistência, e a precisão interexaminadores foi avaliada usando o Intraclass. estimativas do coeficiente de correlação (ICC). Os intervalos de confiança (IC) de 95% foram calculados pelo projeto Jamovi (2024) usando um modelo de medição única, consistência e efeito misto de 2 vias. O valor do ICC foi de 0,93 (IC 95%; 0,82-0,97).

**Figura 7** - Pontos de referência para medidas lineares



BP: Base da plataforma de implante; BD: Base do defeito.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

#### **4.5.5 Avaliação da percepção do paciente em relação ao tratamento**

Para a avaliação da percepção do paciente quanto ao procedimento realizado e o período pós- operatório, eles receberam de um operador (JSP) um questionário 15 dias após procedimento cirurgico. A extensão do desconforto e/ou dor experimentados durante o trans-operatório foram avaliados utilizando uma escala visual analógica horizontal de 100mm (VAS), variando entre ausência e extremo<sup>62</sup>. Os pacientes foram ainda instruídos a quantificar a quantidade de analgésico utilizada. Adicionalmente, a extensão de desconforto, edema, hematoma, febre e interferência na execução das atividades diárias durante as primeiras semanas de pós-operatório serão avaliados da mesma maneira. Foi utilizado o Oral Health Impact Profile-14 (OHIP- 14) a fim de ter acesso à qualidade de vida relacionada à saúde oral, aplicado no início do tratamento 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<sup>63</sup>.

#### **4.5.6 Análise dos resultados**

A análise dos resultados foi realizada através de estatística descritiva com uso de tabelas contendo freqüências absolutas e relativas e parâmetros de média e desvio padrão. A comparação das variáveis quantitativas foi feita através do teste t de student para amostras dependentes quando houve comparação dentro do mesmo grupo para avaliar as diferenças entre os tempos de acompanhamento e test t student para amostras independentes quando houve comparação entre diferentes grupos

## 5 RESULTADOS

Vinte e oito sujeitos portadores de peri-implantite foram tratados, 10 do sexo masculino e 14 do sexo feminino em uma faixa etária de 35 a 75 anos e média de idade de 53 anos, 19 com historial de periodontite, 4 com diabetes controlada, 10 ex-fumantes, todos eles com um defeito periimplantar, 11 implantes no maxilar superior e 13 no maxilar inferior, 5 na região anterior e 19 na região posterior. 7 dos implantes com prótese cimentada e 17 com prótese parafusada. 19 defeitos do tipo 3b, 4 defeitos do tipo 1b e 1 defeito do tipo 3c (Tabela 1).

No decorrer do estudo, 123 pacientes foram avaliados, 95 foram excluídos por não entrarem nos critérios de inclusão, 28 pacientes aceitaram a participar do estudo e passaram por randomização. 15 participantes foram alocados no grupo TRATAMENTO e 13 participantes foram alocados no grupo PLACEBO. 1 participante desistiu de continuar com o estudo antes da intervenção por motivos de distância com o centro da pesquisa. Vinte e seis participantes receberam intervenção. Durante os acompanhamentos, 3 participantes desistiram de continuar com o estudo; 1 por motivos pessoais, 1 por distância com o centro da pesquisa e 1 por motivos de saúde. Um total de 24 participantes (12 no grupo PLACEBO e 12 no grupo TRATAMENTO) completaram os 6 meses de acompanhamento do estudo e foram analisados (Figura 1).

Dentro dos parâmetros clínicos avaliados podemos encontrar (Tabela. 2) que dentro das variáveis de PS e NIC houve uma diferença estatística após 6 meses de acompanhamento nos grupos. A profundidade de sondagem evidenciou uma diminuição de 2,84mm para o grupo tratamento e de 2,56mm para o grupo placebo. No que se refere ao NIC se observou também um ganho de 2,51mm e 2,28 para o grupo placebo e tratamento respectivamente. Podendo assim ressaltar a eficácia dos dois tipos de tratamentos para a resolução do processo inflamatório dentro do mesmo período de tempo. Nenhuma diferença estatística foi encontrada entre os dois tratamentos.

Variáveis como IP; SS; também mostraram uma diferença significativa após 6 meses de acompanhamento em ambos grupos. Quando os grupos foram comparados nenhuma diferença estatística foi observada em nenhum tempo de acompanhamento. Em relação ao IG, apenas o grupo tratamento apresentou uma diferença significativa após de 6 meses de acompanhamento. Em relação com os tecidos moles foram

avaliadas duas variáveis, sendo elas TT e KT. Em ambos parâmetros foi observado um ganho após de 6 meses de acompanhamento. Contudo, não se observaram diferenças significativas (Tabela 2).

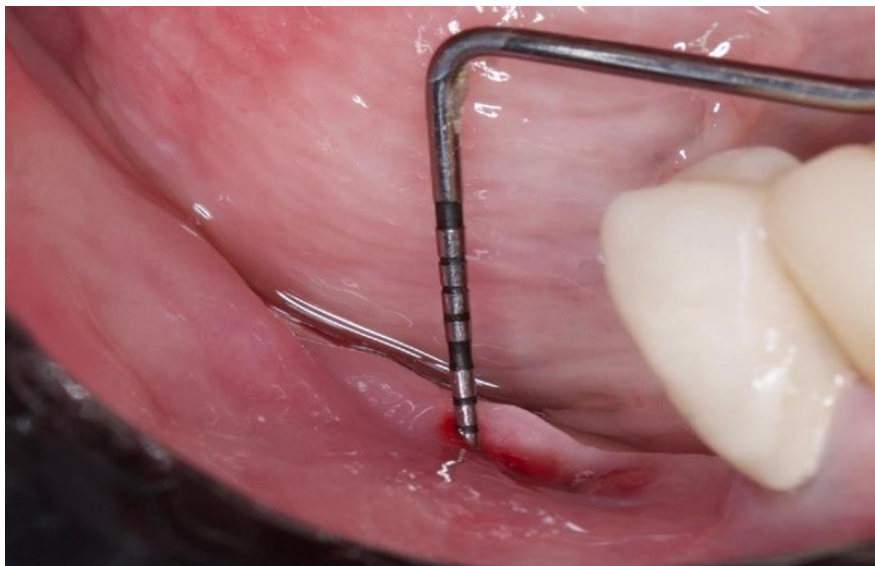
Após 6 meses de acompanhamento podemos observar um ganho de preenchimento ósseo radiográfico de 2,26mm para o grupo de tratamento e 1,01mm para o grupo placebo, obtendo uma diferença estatisticamente significativa para o grupo de tratamento.

Fazendo uso da escala de VAS, a percepção do paciente em relação ao procedimento cirúrgico após 15 dias de tratamento apresentou resultados bem similares em ambos grupos. Nenhum dos parâmetros anteriormente mencionados mostraram uma diferença significativa entre os tratamentos (Tabela 4).

Após de 6 meses de acompanhamento os resultados do OHIP-14, marcaram uma pontuação total de 2,09 e 3,02 para o grupo placebo e tratamento respectivamente marcando uma diferença significativa quando estes foram comparados com os resultados do início do tratamento. Não se encontraram diferenças significativas entre os grupos. Os parâmetros do questionário OHIP-14 que mostraram uma diferença significativa após de 6 meses de acompanhamento foram: dor física com uma pontuação de 0,58 para o grupo placebo e 0,50 para o grupo tratamento, desconforto psicológico marcando uma pontuação de 0,37 para o grupo placebo e 0,75 para o grupo tratamento., deficiência psicológica, 0,50 para o grupo placebo e 0,53 para o grupo tratamento e desvantagens marcando uma pontuação de 0,19 e 0,00 para o grupo placebo e grupo tratamento respectivamente. Os parâmetros restantes como “limitações funcionais”; “deficiência física” e “deficiência social” não apresentaram diferenças significativas após 6 meses de acompanhamento. Por outra parte o item deficiência social apresentou uma menor pontuação apenas no grupo placebo (Tabela 5).

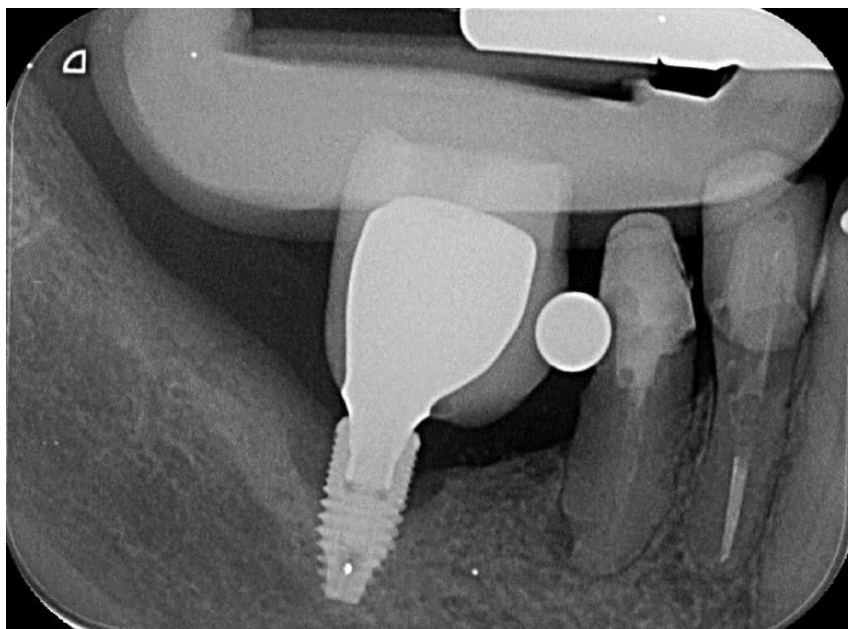


**Figura 8** - Elemento 46 com uma profundidade de sondagem de 7mm associado a sangramento a sondagem no início do tratamento



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

**Figura 9** - Radiografia periapical do elemento 46 evidenciando um defeito peri-implantar no início do tratamento



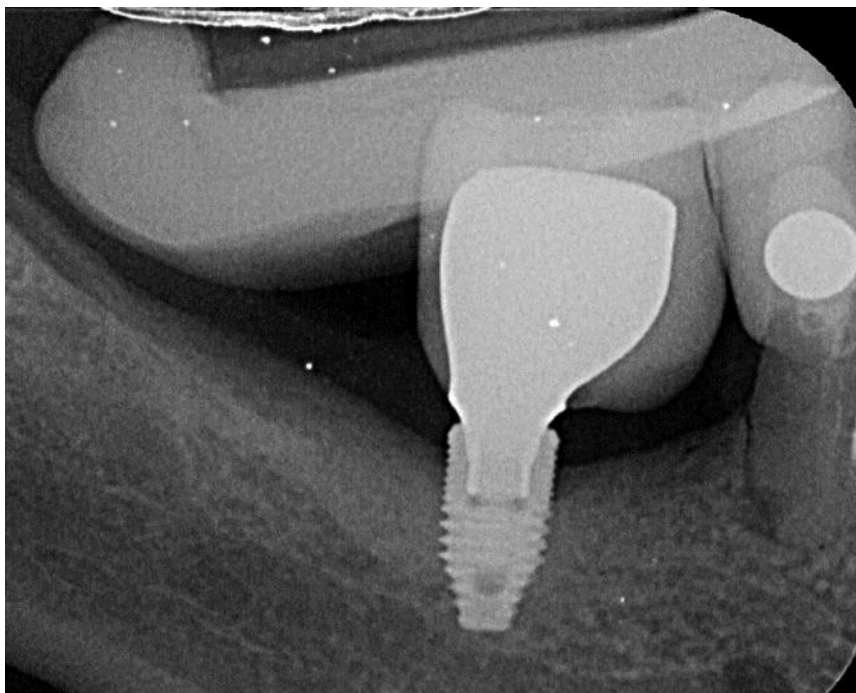
Fonte: Arquivo pessoal do autor.

**Figura 10** - Elemento 46 com uma profundidade de sondagem de 3mm sem sangramento a sondagem



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

**Figura 11** - Elemento 46 evidenciando um preenchimento do defeito peri-implantar após 6 meses de tratamento



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

**Tabela 1-** Descrição da características paciente/implante

|                                  |            | <b>Placebo</b> | <b>Tratamento</b> | <b>Total</b> |
|----------------------------------|------------|----------------|-------------------|--------------|
|                                  |            | <b>n</b>       | <b>N</b>          | <b>N</b>     |
| <b>Sexo</b>                      | Femeninno  | 7              | 7                 | 14           |
|                                  | Masculino  | 5              | 5                 | 10           |
| <b>Historial de periodontite</b> | Não        | 1              | 4                 | 5            |
|                                  | Sim        | 11             | 8                 | 19           |
| <b>Diabetes</b>                  | Não        | 10             | 10                | 20           |
|                                  | Sim        | 2              | 2                 | 4            |
| <b>Ex fumante</b>                | Não        | 7              | 7                 | 14           |
|                                  | Sim        | 5              | 5                 | 10           |
| <b>IMPLANTES</b>                 |            |                |                   |              |
| <b>Maxilar</b>                   | Superior   | 8              | 3                 | 11           |
|                                  | Inferior   | 4              | 9                 | 13           |
| <b>Localização</b>               | Anterior   | 5              | 0                 | 5            |
|                                  | Posterior  | 7              | 12                | 19           |
| <b>Tipo de protese</b>           | Cimentada  | 3              | 4                 | 7            |
|                                  | Parafusada | 9              | 8                 | 17           |
| <b>DEFEITO PERIIMPLANTAR</b>     |            |                |                   |              |
| <b>Tipo do defeito</b>           | 3b         | 10             | 9                 | 19           |
|                                  | 1b         | 2              | 2                 | 4            |
|                                  | 3c         | 0              | 1                 | 1            |

**P≤0,05 (\*)**

Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 2-** Resultados parâmetros clínicos com 6 meses de acompanhamento (media± desvio padrão)

|                |           | Início do tratamennto<br>(BL) | 6 meses     | Diferencia<br>BL - 6 meses | P (BL-6meses) |
|----------------|-----------|-------------------------------|-------------|----------------------------|---------------|
| <b>PS (mm)</b> | Placebo   | 5,82 ± 1,18                   | 3,26 ± 0,91 | 2,56 ± 1,27                | <,001*        |
|                | Treatment | 6,66 ± 1,29                   | 3,82 ± 1,45 | 2,84± 1,49                 | <,001*        |
|                | <i>P</i>  | 0,110                         | 0,265       | 0,087                      |               |
| <b>NIC(mm)</b> | Placebo   | 5,84 ± 1,16                   | 3,33 ± 1,07 | 2,51 ± 1,52                | <,001*        |
|                | Treatment | 6,69 ± 1,81                   | 3,91 ± 1,80 | 2,78 ± 2,06                | <,001*        |
|                | <i>P</i>  | 0,186                         | 0,345       | 0,655                      |               |
| <b>IP(%)</b>   | Placebo   | 2,33 ± 0,71                   | 1,30 ± 0,67 | 1,03 ± 0,92                | 0,003*        |
|                | Treatment | 1,95 ± 0,56                   | 1,17 ± 0,62 | 0,78 ± 0,59                | <,001*        |
|                | <i>P</i>  | 0,172                         | 0,621       | 0,464                      |               |
| <b>SS(%)</b>   | Placebo   | 5,13 ± 1,83                   | 1,94 ± 0,89 | 3,19 ± 2,38                | <,001*        |
|                | Treatment | 4,23 ± 1,26                   | 1,84± 1,08  | 2,39 ± 1,13                | <,001*        |
|                | <i>P</i>  | 0,174                         | 0,820       | 0,300                      |               |
| <b>IG(%)</b>   | Placebo   | 1,20 ±1,64                    | 0,17 ± 0,42 | 1,03 ±1,34                 | 0,059         |
|                | Treatment | 1,12± 1,25                    | 0,55± 1,01  | 0,57±0,88                  | 0,036*        |
|                | <i>P</i>  | 0,975                         | 0,490       | 0,729                      |               |
| <b>TQ</b>      | Placebo   | 2,25 ± 1,60                   | 2,83± 2,04  | 0,58 ± 0,99                | 0,098         |
|                | Treatment | 1,58 ± 1,98                   | 1,83 ± 1,47 | 0,25± 1,68                 | 0,569         |
|                | <i>P</i>  | 0,287                         | 0,182       | 0,436                      |               |
| <b>TT</b>      | Placebo   | 4,29 ± 0,86                   | 4,75 ± 1,29 | 0,46 ± 0,90                | 0,403         |
|                | Treatment | 4,75 ± 1,29                   | 5,50 ± 1,00 | 0,75 ± 0,66                | 0,056         |
|                | <i>P</i>  | 0,317                         | 0,125       | 0,333                      |               |
| <b>REC</b>     | Placebo   | 0,18 ± 0,57                   | 0,40 ± 0,62 | 0,22 ± 0,35                | 0,058         |
|                | Treatment | 0,20 ±0,53                    | 0,29 ± 0,57 | 0,09 ±0,28                 | 0,586         |
|                | <i>P</i>  | 0,684                         | 0,347       | 0,335                      |               |

**Ps:**Profundidade de sondagem; **NIC:** Nivel de insercao clinica; **IP:** Indice de placa; **SS:** Sangramento a sondagem; **IG:** Indice gengival; **TQ:** Tecido quratinizado; **TT:** Espessura tecidual vestibular; **REC:** Retracao da mucosa  
**P≤0,05 (\*)**.

Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 3-** Resultados de parâmetros radiográficos com 6 meses de acompanhamento (media  $\pm$  desvio padrão)

|                  |               | <b>Placebo</b>  | <b>Tratamento</b> | <b>P</b> |
|------------------|---------------|-----------------|-------------------|----------|
| <b>BD-BP(mm)</b> | <b>Mesial</b> | 1,13 $\pm$ 0,85 | 2,27 $\pm$ 1,31   | 0,020*   |
|                  | <b>Distal</b> | 0,89 $\pm$ 0,92 | 2,25 $\pm$ 1,12   | 0,04*    |
|                  | <b>MEDIA</b>  | 1,01 $\pm$ 0,88 | 2,26 $\pm$ 1,19   | <0,001*  |

**P $\leq$ 0,05 (\*).**

Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 4-** Resultados de percepção VAS do paciente 15 dias após tratamento (media  $\pm$  desvio padrão)

| <b>Parametro</b>                            | <b>Placebo</b>  | <b>Tratamento</b> |
|---------------------------------------------|-----------------|-------------------|
| <b>Dor/desconforto durante procedimento</b> | 0,33 $\pm$ 1,15 | 0 $\pm$ 0,00      |
| <b>Dor/desconforto após procedimento</b>    | 3,13 $\pm$ 2,63 | 3,08 $\pm$ 2,60   |
| <b>Quantidade de analgésicos</b>            | 3,13 $\pm$ 2,63 | 3,08 $\pm$ 2,60   |
| <b>Edema</b>                                | 1,08 $\pm$ 1,82 | 1,75 $\pm$ 2,33   |
| <b>Hematoma</b>                             | 0,25 $\pm$ 0,62 | 0 $\pm$ 0,00      |
| <b>Fevre</b>                                | 0,25 $\pm$ 0,62 | 0 $\pm$ 0,00      |
| <b>Interferencia en actividades diarias</b> | 0,70 $\pm$ 0,96 | 2,08 $\pm$ 03,12  |

**P $\leq$ 0,05 (\*).**

Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 5-** Resultados OHIP-14 dos pacientes 6 meses após tratamento (media  $\pm$  desvio padrão)

| Parametro                      | Grupos     | Baseline        | 6 meses           |
|--------------------------------|------------|-----------------|-------------------|
| <b>OHIP-14 total</b>           | Placebo    | 7,97 $\pm$ 5,77 | 2,09 $\pm$ 1,68*  |
|                                | Tratamento | 6,40 $\pm$ 3,61 | 3,02 $\pm$ 3,54*  |
| <b>Limitações funcionais</b>   | Placebo    | 0,58 $\pm$ 0,60 | 0,16 $\pm$ 0,33   |
|                                | Tratamento | 0,46 $\pm$ 0,81 | 0,50 $\pm$ 0,85   |
| <b>Dor fisica</b>              | Placebo    | 1,68 $\pm$ 1,31 | 0,58 $\pm$ 0,54*  |
|                                | Tratamento | 1,77 $\pm$ 1,20 | 0,50 $\pm$ 0,85*  |
| <b>Disconforto psicologico</b> | Placebo    | 1,99 $\pm$ 1,46 | 0,37 $\pm$ 0,47 * |
|                                | Tratamento | 1,57 $\pm$ 0,75 | 0,75 $\pm$ 1,04*  |
| <b>Deficiência física</b>      | Placebo    | 0,29 $\pm$ 0,54 | 0,08 $\pm$ 0,28   |
|                                | Tratamento | 0,29 $\pm$ 0,45 | 0,16 $\pm$ 0,38   |
| <b>Deficiência psicológica</b> | Placebo    | 1,51 $\pm$ 1,20 | 0,50 $\pm$ 0,52*  |
|                                | Tratamento | 1,48 $\pm$ 1,23 | 0,53 $\pm$ 0,69*  |
| <b>Deficiência social</b>      | Placebo    | 1,08 $\pm$ 1,30 | 0,20 $\pm$ 0,48   |
|                                | Tratamento | 0,23 $\pm$ 0,42 | 0,23 $\pm$ 0,57   |
| <b>Desvantagem</b>             | Placebo    | 0,88 $\pm$ 0,84 | 0,19 $\pm$ 0,38*  |
|                                | Tratamento | 0,57 $\pm$ 0,77 | 0,00 $\pm$ 0,00*  |

**P $\leq$ 0,05 (\*).**

Fonte: Elaboração própria.

## 6.DISCUSSÃO

A peri-implantite é provavelmente um dos maiores desafios na odontologia atual, tendo no mercado uma alta demanda de tratamento com implantes dentários, sendo este uma excelente escolha para a reabilitação oral do paciente.

O surgimento dos implantes dentários trouxe junto com ele uma série de complicações com o tempo, levando a aparição de problemas como mucosite e periimplantite muitas vezes devido a uma falta de controle de biofilme por parte do paciente e uma falta de orientação por parte do profissional.

Outros fatores que acabam influenciando no fracasso dos implantes dentários é a falta de planejamento durante o tratamento como por exemplo a falta de uso de substitutos ósseos que podem ajudar a evitar a formação de deiscências ou defeitos ósseos ao redor do implante dentário, sobre todo na região vestibular onde normalmente se encontra uma tábua óssea fina. É importante mencionar também a relevância na manipulação dos tecidos moles. Preparar tanto o nível de tecido queratinizado e espessura do tecido antes ou depois da colocação do implante dentário. Tem se comprovado que estes fatores estão associados com doenças peri-implantares em pacientes com dificuldade em manter uma correta higiene oral<sup>64</sup>.

O presente estudo buscou avaliar a eficácia da sinvastatina carregada em gel de metilcelulose em defeitos ósseos para o tratamento da periimplantite em defeitos contidos de acordo a uma classificação de defeitos periimplantares<sup>26</sup>.

Dentro dos parâmetros clínicos avaliados no presente estudo encontramos que em ambos grupos houve uma resolução do processo inflamatório após 6 meses de acompanhamento. Obtendo um ganho de NIC e uma diminuição média de PS de aproximadamente 2,60mm em ambos grupos, com uma diminuição de sangramento à sondagem. Este resultado difere um pouco dos resultados encontrados em um estudo clínico recente<sup>65</sup>. No estudo mencionado foi observado uma redução de 3,7mm de PS após 12 meses de tratamento. Esta diferença pode ser explicada pela diferença do tempo de acompanhamento e o tamanho da amostra avaliada no estudo. No entanto podemos destacar que em um estudo com uma maior amostra e um maior tempo de acompanhamento se encontraram resultados favoráveis na resolução do processo inflamatório avaliado nos parâmetros clínicos como PS e NIC tanto no grupo que aplicou terapia regenerativa como no grupo que não fez uso da mesma.

Conclusões que são similares no presente estudo. Por outro lado em outro estudo clínico randomizado recente<sup>13</sup>; que também comparou um grupo aplicando terapia regenerativa e outro grupo aplicando apenas acesso cirúrgico encontraram uma diferença de profundidade de sondagem após de 6 meses muito similar com a que se encontrou em nosso estudo, de aproximadamente 2,5mm. O que podemos interpretar destes resultados é que a descontaminação é o principal fator a tomar em conta para o sucesso do tratamento independentemente de contar ou não com um procedimento regenerativo. Outra variável secundária como o SS que também avalia o grau de processo inflamatório também obteve uma diminuição estatisticamente significativa em ambos grupos. O último parâmetro que avalia o perfil inflamatório do paciente no presente estudo é o IG que não demonstrou diferenças significativas no grupo placebo após de 6 meses de acompanhamento. É importante destacar que mesmo que estes resultados no IG não sejam significantes todos os pacientes já se encontravam dentro de uma porcentagem de índice gengival saudável desde o início do tratamento.

É importante observar também que tão relevante é o controle de biofilme e a modulação da conduta do paciente no parâmetro IP para a resolução do processo inflamatório. Uma diferença estatisticamente significativa se observou no IP em ambos grupos após 6 meses de acompanhamento.

Em relação as mudanças nos tecidos moles, pode ser observado um aumento na espessura e um ganho de tecido queratinizado em função da adição do enxerto de tecido conjuntivo em ambos grupos. Não se observaram diferenças significativas a favor de algum grupo ou em diferentes tempos de acompanhamento.

Em vista de ter apenas um grupo buscando uma abordagem regenerativa dentro desse estudo. Os resultados de preenchimento ósseo radiográfico foram previsíveis, com um ganho de 2,26mm no grupo de tratamento e uma diferença significativa de 1,25mm quando comparado com o grupo placebo. Esses resultados diferem com os resultados encontrados em um estudo recente<sup>65</sup>, mostrando um ganho de preenchimento ósseo radiográfico de 1mm tanto no grupo controle como no grupo com terapia regenerativa. A resposta para esta diferença de resultados pode se explicar a partir do tipo de defeito que teve maior presença dentro da amostra do estudo. De acordo com a descrição do autor no estudo mencionando anteriormente o defeito de maior presença na amostra foi um tipo de defeito “aberto”; defeito com ausência de tábua vestibular e lingual/palatina, o que diminuiria o potencial da terapia regenerativa. Por outra parte a amostra usada neste trabalho conta em sua maioria



com um tipo de defeito mais contido, IIIb 3 paredes<sup>26</sup>. Em outro estudo clínico<sup>13</sup> relataram um ganho de preenchimento ósseo radiográfico muito próximo com os resultados encontrados no presente estudo com uma diferença de 0,04mm e 0,09mm para o grupo controle e tratamento respectivamente. Na atualidade não tem evidência na literatura avaliando o potencial regenerativo da sinvastatina em defeitos periimplantares nem aplicação de sinvastatina para procedimentos cirúrgicos. Um estudo clínico randomizado<sup>17</sup> avaliou o uso de 1,2mg de sinvastatina em defeitos infraósseos periodontais obtendo uma media de ganho de preenchimento ósseo radiográfico muito parecido com os resultados obtidos no presente trabalho com apenas uma diferença de 0,85mm no grupo de tratamento.

É importante destacar que a variável de preenchimento ósseo radiográfico apenas indica o que se observa por meio da radiografia, que não necessariamente pode obedecer a uma regeneração óssea verdadeira e que a única forma de poder observar esta evidencia seria por meio de avaliações histológicas humanas que por motivos éticos e metodológicos acabam sendo estudos de muita dificuldade para serem executados. Porém é também importante dizer que a pesar de não contar com suficiente evidencia para afirmar de estar na frente de uma regeneração óssea verdadeira, terapias regenerativas tem sido muito importantes para o fechamento de bolsas periodontais e para prolongar o tempo de vida de dentes assim como também implantes dentários.

A sinvastatina tem demonstrado em diversos estudos<sup>66-69</sup>, ser um agente regenerativo importante em defeitos ósseos. Porém é de muito interesse testar outros veículos que possam melhorar a eficiência da sinvastatina para melhores resultados em diferentes tipos de defeitos. Apesar das vantagens que o gel de metilcellulose possui, continua sendo um material com pouca estabilidade dentro de um defeito ósseo. Veículos de liberação controlada mais estáveis poderiam ser interessantes em estudos futuros<sup>70</sup>.

De acordo com a percepção dos pacientes após 15 dias do tratamento cirúrgico se encontraram resultados bem similares em ambos grupos nos parâmetros avaliados. O parâmetro que mostrou maiores mudanças foi “quantidade de analgésicos”, evidenciando uma diferença de ~2,17 unidades a favor do grupo tratamento o que indicaria uma maior sensação de dor no grupo tratamento. Contudo não se observaram diferenças significativas em nenhum parâmetro avaliado pelo teste.

Dentro dos parâmetros avaliados pelo questionário OHIP-14, os participantes do estudo demonstraram ter uma melhor qualidade de vida associada a sua saúde bucal após de 6 meses de tratamento.

Observando que o presente estudo conta com um curto período de acompanhamento se sugere ao leitor deste trabalho não tirar conclusões definitivas sobre os dados apresentados neste estudo. Porém estudos com uma maior amostra e um maior tempo de acompanhamento são necessários para um melhor entendimento sobre o assunto.

## 7 CONCLUSÃO

Em vista dos resultados apresentados neste trabalho, podemos dizer que a aplicação de 1,2mg de sinvastatina associado ao gel de metilcelulose aplicado em defeitos periimplantares pode favorecer ao preenchimento osseo radiografico em defeitos periimplantares e e superior no mesmo quando comparado com o tratamento de acesso cirurgico de forma isolada.

## REFERÊNCIAS\*

1. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM 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. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(Suppl 20): S286-S291.
2. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease: a systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol*. 2015; 42(Suppl 16): S158-S171.
3. Zhang H, Li W, Zhang L, Yan X, Shi D, Meng H. A nomogram prediction of peri-implantitis in treated severe periodontitis patients: a 1-5-year prospective cohort study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018; 20(6): 962-8.
4. 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): 340-56.
5. Derks J, Schaller D, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Berglundh T. Peri-implantitis - onset and pattern of progression. *J Clin Periodontol*. 2016; 43(4):383-8.
6. Fransson C, Lekholm U, Jemt T, Berglundh T. Prevalence of subjects with progressive bone loss at implants. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16(4): 440-6.
7. Faggion Jr CM, Listl S, Frühauf N, Chang HJ, Tu YK. A systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials on non-surgical treatments for peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2014; 41(10): 1015– 25.
8. Schwarz, F., John, G., Schmucker, A., Sahm, N., & Becker, J. Combined surgical therapy of advanced peri-implantitis evaluating two methods of surface decontamination: A 7-year follow-up observation. *J Clin Periodontol*. 2017; 44(3): 337–42.
9. Klinge B, Meyle J; Working Group 2. Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clin Oral Implants Res*. 2012; (Suppl 6): 108-10
10. 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*. 2012; 27(2): 401-10.

---

\* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

11. Jepsen K, Jepsen S, Laine ML, Anssari Moin D, Pilloni A, Zeza B, Sanz M, Ortiz-Vigon A, Roos-Jansåker AM, Renvert S. Reconstruction of peri-implant osseous defects: a multicenter randomized trial. *J Dent Res*. 2016; 95(1): 58-66.
12. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Persson GR. Surgical treatment of peri-implantitis lesions with or without the use of a bone substitute-a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(10): 1266-74.
13. Renvert S, Giovannoli JL, Roos-Jansåker AM, Rinke S. Surgical treatment of peri- implantitis with or without a deproteinized bovine bone mineral and a native bilayer collagen membrane: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2021; 48(10): 1312-21.
14. Isehmed C, Holmlund A, Renvert S, Svenson B, Johansson I, Lundberg P. Effectiveness of enamel matrix derivative on the clinical and microbiological outcomes following surgical regenerative treatment of peri-implantitis. A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2016; 43(10): 863-73.
15. Isehmed C, Svenson B, Lundberg P, Holmlund A. Surgical treatment of peri-implantitis using enamel matrix derivative, an RCT: 3- and 5-year follow-up. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(6): 744-53.
16. Adepu S, Ramakrishna S. Controlled drug delivery systems: current status and future directions. *Molecules*. 2021; 26(19): 5905.
17. Pradeep AR, Thorat MS. Clinical effect of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2010; 81(2): 214-22.
18. Pradeep AR, Priyanka N, Kalra N, Naik SB, Singh SP, Martande S. Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2-mg simvastatin in the treatment of individuals with Class II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012; 83(12): 1472-9.
19. Priyanka N, Abhilash A, Saquib S, Malgaonkar N, Kudiyar N, Gupta A et al. Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2 mg simvastatin in the treatment of patients with aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2017; 37(2): 1472-9.
20. Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(Suppl 20): 278-85.
21. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(Suppl 20): 246-66.
22. Heitz-Mayfield LJ, Mombelli A. The therapy of peri-implantitis: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014; 29(Suppl): 325-45.

23. Heitz-Mayfield LJ, Aaboe M, Araujo M, Carrión JB, Cavalcanti R, Cionca N et al. Group 4 ITI consensus report: risks and biologic complications associated with im- plant dentistry. *Clin Oral Implants Res.* 2018; 29(Suppl 16): 351-58.
24. Romeo E, Ghisolfi M, Murgolo N, Chiapasco M, Lops D, Vogel G. Therapy of peri-implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part I: clinical outcome. *Clin Oral Implants Res.* 2005; 16(1): 9-18.
25. Romeo E, Lops D, Chiapasco M, Ghisolfi M, Vogel G. Therapy of peri-implantitis with resective surgery: A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part II: radiographic outcome. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(2): 179-87.
26. Monje A, Pons R, Insua A, Nart J, Wang HL, Schwarz F. Morphology and severity of peri-implantitis bone defects. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2019; 21(4): 635-43.
27. Khoury F, Keeve PL, Ramanauskaite A, Schwarz F, Koo KT, Sculean A, Romanos G. Surgical treatment of peri-implantitis: consensus report of working group 4. *Int Dent J.* 2019; 69(Suppl 2): 18-22.
28. Schwarz F, Jepsen S, Obreja K, Galarraga-Vinueza ME, Ramanauskaite A. Surgical therapy of peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2022; 88(1): 145-81.
29. Schwarz F, Sahm N, Bieling K, Becker J. 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. *J Clin Periodontol.* 2009; 36(9): 807-14.
30. Guler B, Uraz A, Yalim M, Bozkaya S. The comparison of porous titanium granule and xenograft in the surgical treatment of peri-implantitis: a prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2017; 19(2): 316-27.
31. Froum SH, Rosen PS. A Regenerative approach to the successful treatment of peri-implantitis: a consecutive series of 170 implants in 100 patients with 2- to 10-year follow-up. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2015; 35(6): 857-63.
32. Khoury F, Buchmann R. Surgical therapy of peri-implant disease: a 3-year follow-up study of cases treated with 3 different techniques of bone regeneration. *J Periodontol.* 2001; 72(11): 1498-508.
33. Aghazadeh A, Rutger Persson G, Renvert S. 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. *J Clin Periodontol.* 2012; 39(7): 666-73.
34. Roos-Jansåker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Submerged healing following surgical treatment of peri-implantitis: a case series. *J Clin Periodontol.* 2007; 34(8): 723-7.
35. Roos-Jansåker AM, Persson GR, Lindahl C, Renvert S. Surgical treatment of peri- implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol.* 2014; 41(11): 1108-14.

36. Romanos GE, Nentwig GH. Regenerative therapy of deep peri-implant infrabony defects after CO2 laser implant surface decontamination. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2008; 28(3): 245-55.
37. Schwarz F, Sahm N, Schwarz K, Becker J. Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2010; 37(5): 449-55.
38. Deppe H, Horch HH, Neff A. Conventional versus CO2 laser-assisted treatment of peri-implant defects with the concomitant use of pure-phase beta-tricalcium phosphate: a 5-year clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007; 22(1): 79-86.
39. Haas R, Baron M, Dörtbudak O, Watzek G. Lethal photosensitization, autogenous bone, and e-PTFE membrane for the treatment of peri-implantitis: preliminary results. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000; 15(3): 374-82.
40. Khoury F, Keeve PL, Ramanauskaite A, Schwarz F, Koo KT, Sculean A, Romanos G. Surgical treatment of peri-implantitis - Consensus report of working group 4. *Int Dent J*. 2019; 69(Suppl 2): 18-22.
41. Mercado F, Hamlet S, Ivanovski S. Regenerative surgical therapy for peri-implantitis using deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen, enamel matrix derivative and Doxycycline-A prospective 3-year cohort study. *Clin Oral Implants Res*. 2018; 29(6): 583-91.
42. Sarmiento HL, Norton M, Korostoff J, Ko KI, Fiorellini JP. Surgical alternatives for treating peri-implantitis. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2018; 38(5): 665-71.
43. Isler SC, Soysal F, Ceyhanlı T, Bakırarar B, Unsal B. Regenerative surgical treatment of peri-implantitis using either a collagen membrane or concentrated growth factor: A 12- month randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018; 20(5): 703-12.
44. Wiltfang J, Zernial O, Behrens E, Schlegel A, Warnke PH, Becker ST. Regenerative treatment of peri-implantitis bone defects with a combination of autologous bone and a demineralized xenogenic bone graft: a series of 36 defects. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012; 14(3): 421-7.
45. Carcuac O, Derks J, Charalampakis G, Abrahamsson I, Wennström J, Berglundh T. Adjunctive systemic and local antimicrobial therapy in the surgical treatment of peri-implantitis: a randomized controlled clinical trial. *J Dent Res*. 2016; 95(1): 50-7.
46. Carcuac O, Derks J, Abrahamsson I, Wennström JL, Petzold M, Berglundh T. Surgical treatment of peri-implantitis: 3-year results from a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2017; 44(12): 1294-303.
47. 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: 458-71.

48. Stein D, Lee Y, Schmid MJ, Killpack B, Genrich MA, Narayana N et al. Local simvastatin effects on mandibular bone growth and inflammation. *J Periodontol.* 2005; 76(11): 1861-70.
49. Nyan M, Sato D, Oda M, Machida T, Kobayashi H, Nakamura T et al. Bone formation with the combination of simvastatin and calcium sulfate in critical-sized rat calvarial defect. *J Pharmacol Sci.* 2007; 104(4): 384-86.
50. 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: 193-8.
51. 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: 520-3.
52. 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.
53. Estanislau IM, Terceiro IR, Lisboa MR, Teles Pde B, Carvalho RS, Martins RS et al. Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79(6): 877-55.
54. Al-Kassas RS, El-Khatib MM. Ophthalmic controlled release in situ gelling systems for ciprofloxacin based on polymeric carriers. *Drug Deliv.* 2009; 16: 145-52.
55. 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.* 2009; 24: 47-64.
56. Final report on the safety assessment of hydroxy- ethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylellu- lose, hydroxypropyl methylcellulose and cellulose gum. *J Am Coll Toxicol.* 1986; 5: 260.
57. Thylin MR, McConnell JC, Schmid MJ, Reckling RR, Ojha J, Bhattacharyya I, Marx DB, Reinhardt RA. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone. *J Periodontol.* 2002; 73(10): 1141-8.
58. Pradeep AR, Rao NS, Bajaj P, Kumari M. Efficacy of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized double-masked controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2013; 84(1): 24-31.
59. Rao NS, Pradeep AR, Bajaj P, Kumari M, Naik SB. Simvastatin local drug delivery in smokers with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J.* 2013; 58(2): 156-62.
60. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975; 25(4): 229-35.



61. Mühlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta*. 1971; 15(2): 107-13.
62. Tonetti MS, Fourmouzis I, Suvan J, Cortellini P, Brägger U, Lang NP et al. Healing, post-operative morbidity and patient perception of outcomes following regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol*. 2004; 31(12): 1092-98.
63. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997; 25(4): 284-90.
64. Monje A, Blasi G. Significance of keratinized mucosa/gingiva on peri-implant and adjacent periodontal conditions in erratic maintenance compliers. *J Periodontol*. 2019; 90(5): 445-53.
65. Derks J, Ortiz-Vigón A, Guerrero A, Donati M, Bressan E, Ghensi P et al. Reconstructive surgical therapy of peri-implantitis: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2022; 33(9): 921-44.
66. Diniz JA, Barbirato DDS, do Nascimento EHL, Pontual ADA, Dourado ACAG, Laureano Filho JR. Tomographic evaluation of the effect of simvastatin topical use on alveolar bone microarchitecture, pain and swelling after mandibular third molar extraction: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2022; 26(4): 3533-45.
67. Diniz JA, Dourado ACAG, Barbirato DDS, da Silveira KG, Vasconcellos RJH, Laureano Filho JR. Effect of simvastatin topical use on alveolar bone after tooth extraction: a scoping review. *Clin Oral Investig*. 2024; 28(1): 86.
68. Cruz R, Moraschini V, Calasans-Maia MD, de Almeida DCF, Sartoretto SC, Granjeiro JM. Clinical efficacy of simvastatin gel combined with polypropylene membrane on the healing of extraction sockets: a triple-blind, randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2021; 32(6): 711-20.
69. Degala S, Bathija NA. Evaluation of the Efficacy of simvastatin in bone regeneration after surgical removal of bilaterally impacted third molars-a split-mouth randomized clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018; 76(9):1847-58.
70. Jin H, Ji Y, Cui Y, Xu L, Liu H, Wang J. Simvastatin-incorporated drug delivery systems for bone regeneration. *ACS Biomater Sci Eng*. 2021; 7(6): 2177-91.

**Não autorizo a publicação deste trabalho pelo prazo de 2 anos após a data de defesa)**

**(Direitos de publicação reservado ao autor)**

**Araraquara, 23 de abril de 2024 .**

**Javier Eduardo Vivanco Purisaca**