

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 23/04/2026.



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 ≥ 3 mm vertical bone loss on radiographic examination, associated with a probing depth (PD) ≥ 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: Índice 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

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

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 suporte¹. Uma metanálise recente mostrou que a prevalência média ponderada de peri-implantite é de 22% na Europa e nas Américas do Sul e do Norte². 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%, respectivamente³. O objetivo do tratamento da peri-implantite é a resolução da inflamação dos tecidos moles e, subsequentemente, a prevenção da progressão da perda óssea marginal⁴. 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 acelerado⁵. Tratamentos não cirúrgicos são frequentemente insuficientes para atingir este objetivo^{5,6}, entretanto, procedimentos cirúrgicos são considerados mais eficazes no tratamento da peri-implantite^{7,8}. 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 necessárias⁹.

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^{10,11}, 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)^{12,13} preenchendo os defeitos com o DBBM e recobrimo 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^{14,15}. 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 protegida¹⁶. 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 furca¹⁷⁻¹⁹. 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.

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. Isehede 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. Isehede 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, Fourmoussis 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