

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
Faculdade de Medicina de Lisboa



Contribuição para a avaliação do prognóstico dos implantes  
dentários nos doentes com patologia peri-implantar.

Miguel Alexandre de Araújo Nobre

Orientador: Prof. Doutor Francisco João Salvado e Silva

Tese especialmente elaborada para obtenção do grau de Doutor em  
Ciências e Tecnologias da Saúde, especialidade de Epidemiologia.

2019

---

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
Faculdade de Medicina de Lisboa



Contribuição para a avaliação do prognóstico dos implantes dentários nos doentes com patologia peri-implantar.

Miguel Alexandre de Araújo Nobre

Orientador: Prof. Doutor Francisco João Salvado e Silva

Tese especialmente elaborada para obtenção do grau de Doutor em Ciências e Tecnologias da Saúde, especialidade de Epidemiologia.

Júri:

Presidente: Doutor João Eurico Cortez Cabral da Fonseca, Professor Catedrático e Vice-Presidente do Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Vogais:

- Doutor Bruno Ramos Chrcanovic, Professor Catedrático da Faculty of Odontology, Malmö University (Sweden);
- Doutor Ivo da Piedade Álvares Furtado, Professor Catedrático da Faculdade de Ciências da Vida, Universidade da Madeira;
- Doutora Ana Cristina Garcia de Matos Manso, Professora Associada do Egas Moniz Cooperativa de Ensino Superior;
- Doutor António Cândido Vaz Carneiro, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa;
- Doutor Francisco João Salvado e Silva, Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (Orientador)

2019

---

**A impressão desta tese foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 23 de julho de 2019.**

**As opiniões expressas nesta publicação são da exclusiva responsabilidade do seu autor.**



# ÍNDICE

PREFÁCIO .....	1
FUNDAMENTAÇÃO E ESTRUTURA DA TESE .....	2
FUNDAMENTAÇÃO .....	2
ESTRUTURA DA TESE .....	4
AGRADECIMENTOS.....	6
ABREVIATURAS.....	7
RESUMO.....	9
ABSTRACT .....	13
1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1 PERSPECTIVA HISTÓRICA, DEFINIÇÕES E CONCEITOS GERAIS.....	19
1.2 DOENÇA PERI-IMPLANTAR.....	26
1.2.1 DEFINIÇÃO E PATOGÊNESE .....	26
1.2.2 PREVALÊNCIA DA DOENÇA PERI-IMPLANTAR .....	27
1.2.3 TEORIAS ETIOLÓGICAS DA DOENÇA PERI-IMPLANTAR .....	29
1.3 POTENCIAIS INDICADORES DE RISCO E DE PROGNÓSTICO.....	32
1.3.1 IDADE E PRESENÇA DE COMORBILIDADES .....	32
1.3.2 HISTÓRIA DE PERIODONTITE.....	34
1.3.3 TABACO .....	36
1.3.4 PLACA BACTERIANA.....	38
1.3.5 HEMORRAGIA .....	40
1.3.6 TIPO DE MATERIAL UTILIZADO NA RESTAURAÇÃO .....	41
1.3.7 DESAJUSTE PASSIVO, DENTIÇÃO Oponente, COMPLICAÇÕES MECÂNICAS E HÁBITOS PARAFUNCIONAIS.....	42
1.3.8 PROXIMIDADE DO IMPLANTE A OUTROS DENTES E IMPLANTES.....	45
1.3.9 TEMPO DE SEGUIMENTO .....	47
1.3.10 NÍVEL ÓSSEO.....	48
1.3.11 POSIÇÃO DO IMPLANTE .....	50
1.3.12 CARACTERÍSTICAS DO IMPLANTE (COMPRIMENTO E SUPERFÍCIE).....	51
1.3.13 CARACTERÍSTICAS DOS COMPONENTES PROTÉTICOS .....	53
1.3.14 INTERVALOS DE MANUTENÇÃO .....	54
1.3.15 BOLSAS PERI-IMPLANTARES .....	56
1.4 MODELAÇÃO ESTATÍSTICA DA DOENÇA PERI-IMPLANTAR – IMPORTÂNCIA DE UMA APROXIMAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO ESTUDO DA DOENÇA PERI-IMPLANTAR .....	57
1.5 TRATAMENTO DOS IMPLANTES COM DOENÇA PERI-IMPLANTAR.....	71
1.6 PROGNÓSTICO DOS IMPLANTES COM DOENÇA PERI-IMPLANTAR .....	74
REFERÊNCIAS .....	76
2. OBJETIVOS E HIPÓTESES DE INVESTIGAÇÃO.....	91
2.1 OBJETIVOS .....	93
2.2 HIPÓTESES DE INVESTIGAÇÃO .....	96
REFERÊNCIAS .....	98
3. MATERIAIS E MÉTODOS .....	101
3.1 POPULAÇÃO.....	104

<b>3.2 DESENHO DA INVESTIGAÇÃO</b> .....	104
<b>3.2.1 OBJETIVO 1</b> .....	104
<b>3.2.2 OBJETIVO 2</b> .....	109
<b>3.2.3 OBJETIVO 3</b> .....	112
<b>3.2.4 OBJETIVO 4</b> .....	116
<b>3.3 DESCRIÇÃO DOS MÉTODOS CLÍNICOS</b> .....	123
<b>3.4. BASES DE DADOS DA INVESTIGAÇÃO</b> .....	126
<b>3.5. ESTUDOS PILOTO, ORIENTAÇÃO E DISCUSSÃO COM O COMITÉ DE TESE</b> .....	126
<b>3.6 AUTORIZAÇÕES E APROVAÇÕES DA PRESENTE INVESTIGAÇÃO</b> .....	127
<b>3.7 FINANCIAMENTO</b> .....	127
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	128
<b>4. RESULTADOS</b> .....	131
<b>4.1 FRAÇÕES ATRIBUÍVEIS, INDICADORES DE RISCO MODIFICÁVEIS E ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO UTILIZANDO UMA PONTUAÇÃO DE RISCO PARA A DOENÇA PERI-IMPLANTAR.</b> .....	134
<b>4.2 UMA PONTUAÇÃO DE RISCO PARA A DOENÇA PERI-IMPLANTAR PARA PACIENTES COM IMPLANTES DENTÁRIOS: VALIDAÇÃO E INFLUÊNCIA DO TEMPO DE INTERVALO ENTRE CONSULTAS DE MANUTENÇÃO.</b> .....	163
<b>4.3 UM MODELO DE PROGNÓSTICO A UM ANO PARA IMPLANTES DENTÁRIOS COM DOENÇA PERI-IMPLANTAR.</b> .....	185
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	215
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	217
<b>5.1 SÍNTESE DOS PRINCIPAIS RESULTADOS DA INVESTIGAÇÃO</b> .....	219
<b>5.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DA INVESTIGAÇÃO</b> .....	228
<b>5.3 LIMITAÇÕES DA INVESTIGAÇÃO</b> .....	242
<b>5.4 INTERESSE DA PRESENTE INVESTIGAÇÃO PARA A PRÁTICA CLÍNICA</b> .....	245
<b>5.5 SUGESTÕES PARA INVESTIGAÇÃO FUTURA</b> .....	246
<b>5.6 PROPOSTAS DE INTERVENÇÃO</b> .....	247
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	250
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	257
<b>6. CONCLUSÕES GERAIS DA TESE</b> .....	258
<b>ANEXOS</b> .....	261
ANEXO I – ARTIGO: “PERI-IMPLANT PATHOLOGY: THE PREVALENCE(S) OF THE CONDITION, THE RISK MODEL(S) OF THE CONDITION”, PUBLICADO NO MUSCULOSKELETAL REGENERATION EM MAIO DE 2016. ....	263
ANEXO II: CONSENTIMENTO INFORMADO POR ESCRITO. ....	267
ANEXO III: AUTORIZAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DA MALÓ CLINIC. ....	268
ANEXO IV: AUTORIZAÇÃO DO DIRETOR CLÍNICO DA MALÓ CLINIC PARA A REALIZAÇÃO DA INVESTIGAÇÃO. ....	269
ANEXO V: APROVAÇÃO DO CONSELHO CIENTÍFICO DA FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA. ....	270
ANEXO VI: AUTORIZAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA DO CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA. ....	271
ANEXO VII – ARTIGO: “ATTRIBUTABLE FRACTIONS, MODIFIABLE RISK FACTORS AND RISK STRATIFICATION USING A RISK SCORE FOR PERI-IMPLANT PATHOLOGY”, PUBLICADO NO JOURNAL OF PROSTHODONTIC RESEARCH EM JANEIRO DE 2017. ....	272

ANEXO VIII – ARTIGO: “A PERI-IMPLANT DISEASE RISK SCORE FOR PATIENTS WITH DENTAL IMPLANTS: VALIDATION AND THE INFLUENCE OF THE INTERVAL BETWEEN MAINTENANCE APPOINTMENTS”, PUBLICADO NO JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE EM FEVEREIRO DE 2019.....	283
ANEXO IX – ARTIGO: “A PROGNOSTIC MODEL FOR THE OUTCOME OF DENTAL IMPLANTS WITH PERI-IMPLANT DISEASE AFTER ONE YEAR.” SUBMETIDO À INTERNATIONAL JOURNAL OF ORAL IMPLANTOLOGY EM REVISÃO POR PARES.....	295



## PREFÁCIO

O que é uma Tese? Uma Tese consiste numa proposição apresentada e defendida por algum indivíduo, cuja descrição primordial remete ao filósofo Aristóteles que a definiu como uma suposição de um eminente filósofo que entra em conflito com a opinião geral (...) ou que expressa desacordo relativamente a outros filósofos (Aristóteles. *Topica et Sophistici Elenchi*).

O que foi esta Tese para o autor?

Uma viagem, a descoberta de novas coisas, nova arte, nova vida, aprender e re-aprender a apreciar, refletir, agradecer, amadurecer à própria maneira; com momentos de profunda alegria e momentos de profunda tristeza e melancolia...O que fazer? Ficar com tudo e lidar.

Mas afinal que importância tem esta tese no contexto do mundo? É apenas uma tese... –Moçambique sofreu a maior catástrofe humana da sua história com as cheias... –Criámos a primeira pontuação de risco para os implantes! O que importa? É apenas uma tese... –A incidência de atos terroristas parece aumentar assim como o seu impacto; são eleitos líderes políticos inqualificáveis; a catedral de Notre Damme ardeu; milhares de refugiados morrem a tentar atravessar o Mediterrâneo; caminhamos para a selvageria à medida que nos afastamos da literacia... –Concebemos o modelo de prognóstico para implantes! Que interesse tem? – se é apenas mais uma tese...

O mundo está mais cruel, mais violento, mais inóspito; “o ambiente está a atingir o ponto de saturação” – diz-lhe a sua filha de 10 anos com preocupação olhando-o nos olhos... –e foi escrita uma tese, que apenas uma percentagem mínima da população mundial vai ler e uma percentagem ainda mais pequena compreendê-la. É apenas uma tese...

MAS e se não for apenas uma tese!? E se a Tese influenciar um clínico a aplicá-la aos seus doentes? E se esses doentes tiverem uma melhoria significativa na sua qualidade de vida? E se um investigador ler uma parte e se sentir inspirado como sucedeu com o autor? E se essa inspiração resultar em trabalhos meritórios na Medicina? E se os resultados desses trabalhos meritórios em Medicina forem aplicados aos doentes e melhorarem significativamente a sua qualidade de vida? E se esses trabalhos meritórios forem lidos por investigadores e esses se sentirem inspirados?... Então, além da biologia, temos mais uma coisa em comum com os sobreviventes de Moçambique, dos ataques terroristas, os refugiados, com quem sofreu com o incêndio da catedral, com clínicos, com cientistas e com o mundo: A ESPERANÇA!

Há sempre duas maneiras de ver o copo: O autor escolhe vê-lo meio cheio.

Espero que no resultado final desta tese transpareça o processo de aprendizagem, o processo de reflexão e que a mesma contribua para o avanço do conhecimento científico.

# FUNDAMENTAÇÃO E ESTRUTURA DA TESE

## Fundamentação

A reabilitação protética através de implantes dentários encontra-se em franca expansão, com um número crescente destes dispositivos inseridos em pacientes para restauração da função e estética oral. A base de sustentação da reabilitação implanto-suportada reside no alcance e manutenção da osteointegração do implante dentário.

A nível geral, as reabilitações suportadas por implantes dentários possuem taxas de sucesso elevadas. Apesar disso e de acordo com os critérios de sucesso internacionais, é esperado que cerca de 15% dos implantes possam fracassar nos primeiros 5 anos de função.

A doença peri-implantar possui um papel importante nesta taxa de fracasso dado ser a principal causa de perda de implantes a longo prazo. Define-se como uma doença crónica e irreversível dos tecidos de suporte (osso e tecidos moles) ao redor do implante em função. Estima-se a sua prevalência numa amplitude compreendida entre os 8% e os 55% dos pacientes reabilitados com implantes. A razão para a larga amplitude relatada prende-se com a falta de uniformização nos critérios de definição e classificação da doença, tornando difícil a comparabilidade entre estudos tanto de prevalência como de causalidade. É no entanto consensual que a probabilidade de incidência da doença peri-implantar aumente com o tempo de função das reabilitações implanto-suportadas. Os sinais clínicos de doença peri-implantar são geralmente caracterizados pela perda de osso de suporte perimplantar, perda do nível de inserção clínico, aumento da profundidade à sondagem para valores superiores a 4 mm e presença de hemorragia à sondagem dos tecidos moles.

A etiopatogénese da doença peri-implantar é comumente descrita em duas vertentes: Clássica (dos tecidos moles apicalmente para o osso); ou retrógrada (do osso para os tecidos moles). Descrevem-se múltiplos factores potencialmente envolvidos na etiopatogénese da doença peri-implantar: predisponentes, capacitantes/incapacitantes, precipitantes ou de reforço, destacando-se factores do ramo biológico (como a exposição ao biofilme) e factores do ramo biomecânico (como

o processo de sobrecarga oclusal). Atualmente, o interesse da comunidade científica sobre o tema é traduzido pelo número crescente de publicações científicas sobre os factores de risco para a doença peri-implantar. Todavia, ainda existe uma lacuna quanto ao conhecimento dos factores de de risco, lacuna essa ainda mais marcada no que concerne o prognóstico em doentes com patologia peri-implantar traduzido pela inexistência de estudos nesta área. Tendo em conta que se utilizam centenas de milhares de implantes dentários anualmente no mundo inteiro, estima-se que um número elevado de implantes desenvolva patologia peri-implantar. Torna-se assim importante o desenvolvimento de estratégias que permitam maximizar a probabilidade de sobrevivência dos implantes afetados por esta patologia.

O grupo de investigação a que peretencemos foi, nacional e internacionalmente, pioneiro no estudo de algoritmos de risco na doença peri-implantar.

## **Estrutura da Tese**

A estrutura da presente tese organiza-se em sete secções: resumo, introdução, objetivos e hipóteses de investigação, materiais e métodos, resultados, discussão e conclusões.

No capítulo 1, após uma introdução sobre os dados históricos mais marcantes da implantologia dentária, os resultados gerais e a tipologia do fracasso, descreve-se brevemente a doença peri-implantar, os possíveis indicadores de risco e prognóstico e a importância da modelação estatística na gestão clínica contemporânea da doença peri-implantar, considerando a publicação de um dos artigos científicos.

- No capítulo 2, são apresentados os objetivos da presente investigação e as hipóteses de investigação geradas e estudadas.

- No capítulo 3, são apresentados os materiais e métodos utilizados na realização dos trabalhos da tese, com descrição da metodologia, nomeadamente as técnicas clínicas e estatísticas utilizadas.

- No capítulo 4, são apresentados os resultados da investigação considerando sempre os dados da literatura científica contemporânea, efectuada nos seguintes 3 grupos de doentes e com os seguintes objectivos:

4.1 Derivação de uma pontuação de risco para a doença peri-implantar em doentes com próteses implanto-suportadas e avaliação das frações atribuíveis aos indicadores de risco;

4.2 Validação da pontuação de risco para a doença peri-implantar em doentes com próteses implanto-suportadas; Aferição da influência dos tempos de *recall* (tempo decorrido entre consultas de avaliação e manutenção) nas subamostras de risco de doença peri-implantar;

4.3 Derivação e validação de um modelo de prognóstico para os implantes com doença peri-implantar em doentes com próteses implanto-suportadas.

No capítulo 5, é apresentada a síntese dos principais resultados, discussão dos principais resultados da investigação à luz do conhecimento corrente, as limitações da investigação, o interesse para a prática clínica, as sugestões para investigação futura e as propostas de intervenção.

No capítulo 6 são concebidas as conclusões gerais da tese.

Devido a questões de copyright editorial os artigos científicos foram dispostos na secção de resultados nas suas formas de submissão e aceitação para publicação (conforme o caso), mantendo todo o conteúdo original; sendo incluídas como anexos as versões publicadas.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador, Professor Doutor Francisco Salvado e Silva, o culpado por esta tese se ter iniciado e concluído. Pelo seu exemplo, apoio, motivação e disponibilidade constantes, mas sobretudo por ter acreditado em mim, agradeço-lhe profundamente.

Ao Comité de Tese nas pessoas do Professor Doutor Evangelista Rocha, do Professor Doutor Paulo Nogueira e do Professor Doutor Ian Peter Ilg, que foram mais do que apenas um Comité de Tese: Em conjunto com o meu Orientador, além da sua inteligência e exemplo espelhados nas suas carreiras académicas e profissionais, foram a sua amizade, disponibilidade, aquela palavra de motivação, o acelerador e o travão na medida certa para levar a bom porto este trabalho.

Ao Professor Paulo Maló, responsável pelo profissional que sou hoje; a força da natureza que me ensinou as bases da Implantologia e o significado da palavra perseverança.

Ao conjunto de pessoas da primeira “viagem” na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa nas pessoas do Professor António Mano Azul, do Mestre Paulo Nicola e do Professor Paulo Ferrinho; sábios que me ensinaram e inspiraram muito para além do contexto universitário.

Ao Professor Hélder Moura Pereira e ao Sr. Edelugie Jamshedgi Tavarã, os dois melhores Professores que já tive e que me ajudaram a moldar o espírito, aguçando a minha curiosidade e ensinando a motivar-me na procura de saber sempre mais.

À Andreia Araújo por toda a ajuda com a gestão dos dados deste trabalho.

Aos meus amigos e aos meus colegas do Departamento de Higiene Oral da Maló Clinic por toda a ajuda prestada e pela vivência do dia-a-dia profissional.

Aos pacientes da Maló Clinic que se disponibilizaram para participar nos estudos desta tese, sem os quais a realização deste trabalho não teria sido possível.

À minha mulher Isabel e à minha filha Constança pelo amor, apoio e desafio constantes que cada uma à sua maneira me proporcionaram antes e durante este período das nossas vidas.

À minha Mãe Rosa, à minha irmã Andreia e minhas tias Rosalina e Graça pelo amor, apoio e encorajamento com que me brindaram e continuam a brindar.

Aos meus amigos Capitães dos CSB Stars pela confiança, amizade, e desafios tanto pessoais como desportivos que mantêm o meu contacto com o chão e que me aguçam o espírito.

Ao Professor Bo Ragnar Rangert. (Finalmente finalizei a etapa que iniciei ainda consigo há 12 anos).

A todos vós expresseo o meu sincero e reconhecido agradecimento.

## **ABREVIATURAS**

AUC – Área sob a curva

FA- Frações Atribuíveis

IC95%- Intervalo de confiança de 95%

mm- milímetros

OR- Odds ratio (rácio de chance)

RR- Risco Relativo

RAP- Risco atribuível proporcional

ROC- Receiver Operating Characteristic



## RESUMO

O sucesso a longo prazo dos implantes dentários depende do estabelecimento de uma condição estável. Essa estabilidade pode ser influenciada negativamente pela coexistência da doença peri-implantar, provocando a perda do tecido ósseo de suporte ao redor do implante. Em relação à etiopatogenia, duas vias distintas foram descritas: A via clássica e a via retrógrada contendo factores de origem biológica e biomecânica previamente modelados.

A existência de algoritmos de risco para modelagem de doenças assume um papel importante na Medicina moderna, representando uma importante ferramenta para os clínicos no processo de diagnóstico e decisão. Atualmente não existem algoritmos de risco validados em Implantologia. Os objetivos desta investigação foram:

1. Construir um algoritmo de risco para a incidência de doença peri-implantar e estimar a fração atribuível dos indicadores de risco;
2. Avaliar a capacidade de previsão de um algoritmo de risco para a incidência de doença peri-implantar numa amostra de validação;
3. Aferir a influência dos tempos de *recall* (tempo decorrido entre consultas de avaliação e manutenção) nas sub-amostras de risco da doença peri-implantar;
4. Identificar os factores associados ao prognóstico dos implantes com doença peri-implantar, construir e validar um modelo preditivo do prognóstico de implantes com doença peri-implantar.

A doença peri-implantar foi definida como a presença de profundidade à sondagem  $\geq 5$  mm; hemorragia à sondagem e presença concomitante de perda óssea marginal / perda do nível de inserção clínico em comparação com a avaliação anterior.

O primeiro estudo consistiu num estudo de caso-controlo de modo a definir uma pontuação de risco para previsão da incidência de doença peri-implantar em 1275 pacientes utilizando as variáveis: história de periodontite, o desajuste passivo ou desaperto de componentes protéticos, tipo de material utilizado na restauração, placa

bacteriana, hemorragia, proximidade de outros implantes / dentes, nível ósseo, tabagismo e a interação entre a placa bacteriana e a proximidade de outros implantes / dentes. Foram estimadas a fracção atribuível (FA) para cada indicador de risco e as razões de verossimilhança positiva e negativa para a pontuação de risco.

O segundo estudo consistiu num estudo de coorte retrospectivo para validação da pontuação de risco durante um seguimento de 5 anos em 353 pacientes. Foram estimados o efeito da estratificação do grupo de risco na incidência de doença peri-implantar através de regressão logística e a capacidade de discriminação da pontuação de risco através da área sob a curva (AUC).

O terceiro estudo compreendeu a avaliação do efeito e impacto de um *recall* (intervalo entre as consultas de manutenção) > 6 meses na doença peri-implantar num estudo caso-controlo aninhado na coorte do estudo 2, incluindo 170 pacientes. Foram estimados o risco relativo (RR) através de regressão logística condicional e o risco proporcional atribuível (RAP).

O quarto estudo consistiu num estudo de coorte retrospectivo com 240 pacientes para derivar e validar um modelo prognóstico para implantes com doença peri-implantar, com estimativa do efeito de potenciais indicadores de prognóstico desfavorável. Foram estimados o RR para os indicadores de risco através de regressão logística e a capacidade de discriminação do modelo através da AUC em ambos os conjuntos de derivação e validação.

1. Na construção da pontuação de risco e estimativa das fracções atribuíveis constatámos:

Uma distribuição diferente da incidência de doença peri-implantar com 2.2%, 11.5%, 37.6% e 86.4% para pacientes de baixo risco, risco moderado, risco elevado e risco muito elevado, respectivamente. A pontuação de risco com uma capacidade de discriminação excepcional registada pela AUC com um intervalo de confiança de 95%

(IC95%) de 0.963 (0.950; 0.976) ( $p < 0.001$ ). As razões de verossimilhança positiva e negativa do modelo de 9.69 e 0.13, respectivamente.

Uma potencial redução significativa dos casos se a exposição aos indicadores de risco modificáveis fosse suprimida, ilustrada pela redução de 5% para a falta de ajuste passivo ou desaperto de componentes protéticos; 31% para a placa bacteriana; 31% para o nível ósseo no terço médio dos implantes; 18% para a hemorragia; 26% para a restauração de metalo-cerâmica; e 15% para a interação entre placa bacteriana e proximidade de outros implantes / dentes.

2. Na validação da pontuação de risco registámos:

Uma taxa de incidência da doença peri-implantar de 24.1% ( $n = 85$  pacientes). Um RR com intervalo de confiança de 95% (IC95%) para o efeito da estratificação do grupo de risco de 5.52 (3.64; 8.35), com uma sensibilidade de 71.8%, uma especificidade de 83.2% e uma precisão de 80.5%.

Uma excelente capacidade de discriminação da pontuação de risco com uma AUC (IC95%) de 0.858 (0.820; 0.896) ( $p < 0.001$ ).

3. Na avaliação do efeito e impacto do período de *recall* na incidência da doença peri-implantar registámos:

Um RR (IC95%) de 1.13 (0.57; 2.21) para um *recall* > 6 meses.

Um RAP de 5.89% que indica uma contribuição modesta do *recall* > 6 meses para o excesso de risco na doença peri-implantar.

4. Na derivação e validação do modelo de prognóstico para implantes com doença peri-implantar constatámos:

Indicadores de prognóstico com efeito significativo no prognóstico desfavorável, conforme o RR (IC95%) de 3.13 (1.15; 8.55) para história de periodontite; 3.26 (1.37; 7.81) para doença peri-implantar grave; 3.52 (1.48; 8.37) para o comprimento do implante > 13 mm; e 3.99 (1.62; 9.82) para o desenvolvimento precoce da doença.

Um modelo prognóstico com inclusão dos indicadores de prognóstico: idade, história de periodontite, doença peri-implantar grave, comprimento do implante > 13 mm e desenvolvimento precoce da doença. O modelo prognóstico obteve boa discriminação na amostra de derivação com uma AUC (IC95%) de 0.763 (0.679; 0.847) ( $p < 0.001$ ); O modelo prognóstico obteve uma boa discriminação na amostra de validação com uma AUC (IC95%) de 0.709 (0.616; 0.803) ( $p < 0.001$ ).

Considerando os resultados, conclui-se que a gestão clínica da doença peri-implantar beneficia da aplicação de algoritmos de risco para alcançar resultados previsíveis a longo prazo. Foi possível derivar e validar uma pontuação de risco para a incidência da doença peri-implantar com excelente discriminação. Um número significativo de casos poderia ser potencialmente evitado se a exposição a factores modificáveis fosse suprimida. O efeito e impacto de um *recall* > 6 meses foram baixos e não significativos. Foi possível derivar e validar um modelo prognóstico para implantes dentários com doença peri-implantar com boa discriminação. As presentes conclusões determinam a necessidade de intervenções na prevenção primária, secundária e terciária para maximizar a probabilidade de resultados de sucesso.

Esta tese como um todo contribui para a avaliação do prognóstico em pacientes com implantes dentários e doença peri-implantar, preenchendo lacunas significativas no conhecimento contemporâneo. Sistematiza os principais factores associados à doença peri-implantar e a um prognóstico desfavorável por meio de uma abordagem epidemiológica que se pode considerar original na investigação actual. Este trabalho atesta a origem multifactorial da condição, simplificando cálculos matemáticos complexos e fornecendo ferramentas que podem ser usadas por qualquer clínico na gestão de pacientes com reabilitações implanto-suportadas. Pode servir como ponto de partida para estudos adicionais sobre o tema da doença peri-implantar e fornece uma base para intervenções preventivas e curativas. Destaca-se a importância de um acompanhamento clínico rigoroso com a inclusão de medidas diagnósticas precisas, profilaxia adequada e planeamento com envolvimento de uma equipa multidisciplinar.

## ABSTRACT

Dental implants' long term success rely on the establishment of a stable condition. This stability may be negatively influenced by the coexistence of peri-implant disease, provoking loss of the supporting bone tissue around the implant. Concerning the etiopathogenesis, two distinct pathways were first described, classical and retrograde, containing factors of biological and biomechanical origin that were previously modeled.

The existence of risk algorithms for disease modeling assumes an important role in modern Medicine, representing a tool for clinicians in the diagnosis and decision process. Currently there are no risk algorithms validated in Implant Dentistry. The aims of this investigation were:

1. To retrieve a risk score for the incidence of peri-implant disease and to estimate the risk indicators' attributable fraction;
2. To validate the risk score for the incidence of peri-implant disease in a validation sample;
3. To evaluate the effect of the recall schedule (time between maintenance appointments) on the incidence of peri-implant disease;
4. To identify the factors associated to the prognosis of implants with peri-implant disease, retrieve and validate a prognostic model for dental implants with peri-implant disease.

Peri-implant disease was defined as the presence of probing pocket depths  $\geq 5$  mm; bleeding on probing and concomitant presence of marginal bone loss/clinical attachment loss compared to the previous evaluation.

The first study consisted in a case-control study to retrieve a risk score for prediction of the peri-implant disease incidence in 1275 patients using the variables: History of periodontitis, lack of passive fit or non-optimal screw joint, type of material used in the restoration, bacterial plaque, bleeding, proximity of other implants/teeth, bone level, smoking and the interaction between bacterial plaque and proximity of other

implants/teeth. Estimations of the attributable fraction (AF) for each risk indicator, positive and negative likelihood ratios for the risk score were performed.

The second study consisted in a retrospective cohort study for validation of the risk score during a follow-up of 5 years of 353 patients. Estimations of the effect of the risk group stratification in the incidence of peri-implant disease through logistic regression and the risk score discrimination capacity through the area under the curve (AUC) were performed.

The third study comprised the evaluation of the effect and impact of a recall (interval between maintenance appointments) > 6 months on peri-implant disease in a nested case-control study from the sample of study 2 including 170 patients. Estimations of the relative risk (RR) through conditional logistic regression and the proportional attributable risk (PAR) were performed.

The fourth study was a retrospective cohort with 240 patients for retrieving and validating a prognostic model for implants with peri-implant disease with estimation of the effect of potential prognostic indicators for unfavorable prognosis. Estimations of the RR for the risk indicators through logistic regression and discrimination capacity of the model through the AUC in both derivation and validation sets were performed.

1. In the derivation of the risk score and estimation of the attributable fractions we found:

A different distribution of the incidence of peri-implant disease with 2.2%, 11.5%, 37.6% and 86.4% for low risk, moderate risk, high risk and very high risk patients, respectively. The risk score with outstanding discrimination as registered by the AUC with 95% confidence interval (95%CI) of 0.963 (0.950; 0.976) ( $p < 0.001$ ). The model's positive and negative likelihood ratios of 9.69 and 0.13, respectively.

A potential significant reduction of cases if the exposure to the modifiable risk indicators was suppressed, illustrated by the reduction of 5% for lack of passive fit or non-optimal screw joint; 31% for bacterial plaque; 31% for bone level on the implants'

middle third; 18% for bleeding; 26% for metal-ceramic restoration; and 15% for the interaction between bacterial plaque and proximity of other implants/teeth.

2. In the validation of the risk score in a validation sample we found:

An incidence rate of peri-implant disease of 24.1% (n = 85 patients). A RR (95%CI) for the effect of the risk group stratification of 5.52 (3.64; 8.35), with a sensitivity of 71.8%, a specificity of 83.2% and an accuracy of 80.5%. An excellent discrimination capacity of the risk score with an AUC (95%CI) of 0.858 (0.820; 0.896) ( $p < 0.001$ ).

3. In the evaluation of the effect and impact of the recall schedule on the incidence of peri-implant disease we found:

A RR (95%CI) of 1.13 (0.57; 2.21) for a recall schedule of > 6 months. A PAR of 5.89% indicating a modest contribution of the recall schedule of > 6 months for the excess of risk in peri-implant disease.

4. In the derivation and validation of a prognostic model for dental implants with peri-implant disease we found:

Prognostic indicators with significant effect for unfavourable prognosis with RR (95%CI) of 3.13 (1.15; 8.55) for history of periodontitis; 3.26 (1.37; 7.81) for severe peri-implant disease status; 3.52 (1.48; 8.37) for implant length > 13 mm; and 3.99 (1.62; 9.82) for early disease development.

A prognostic model with inclusion of the prognostic indicators: age, history of periodontitis, severe peri-implant disease status, implant length > 13 mm and early disease development. The prognostic model with good discrimination in the derivation set with an AUC (95%CI) of 0.763 (0.679; 0.847) ( $p < 0.001$ ); The prognostic model with a good discrimination in the validation set with an AUC (95%CI) of 0.709 (0.616; 0.803) ( $p < 0.001$ ).

Considering the results, it is concluded that the clinicians' management of peri-implant disease benefits from the application of risk algorithms to achieve predictable long term outcomes. It was possible to derive and validate a risk score for the incidence of peri-implant disease with excellent discrimination. A significant number of cases could potentially be prevented if the exposure to modifiable factors was suppressed. The effect and impact of a recall schedule > 6 months was low and non-significant. It was possible to derive and validate a prognostic model for dental implants with peri-implant disease with good discrimination. These conclusions warrant interventions in primary, secondary and tertiary prevention to maximize the probability of successful outcomes.

This thesis as a whole contributes to the evaluation of prognosis in patients with dental implants and peri-implant disease, filling significant gaps in contemporary knowledge. This work systematizes the principal factors associated with peri-implant disease and an unfavorable prognosis using a pioneer epidemiological approach in implant dentistry at both national and international level. It attests the multifactorial origin of the condition, simplifying complex mathematical calculations and providing tools that can be used by any clinician in the management of patients with implant-supported rehabilitations. It can serve as a starting point for further studies in the topic of peri-implant disease and provides a basis for interventions (suggestions are provided for both topics). It underlines the importance of close clinical monitoring with inclusion of precise diagnostic measures, proper prophylaxis and planning with involvement of a multidisciplinary team.

## **1. INTRODUÇÃO**



## 1.1 Perspectiva histórica, definições e conceitos gerais

A tentativa de substituição de peças dentárias data há mais de 4000 anos por parte dos Egípcios em 2500 a.c. por intermédio da tentativa de estabilização de peças dentárias utilizando ligaduras de ouro (Fig. 1; Foundation for Oral Rehabilitation 2015).



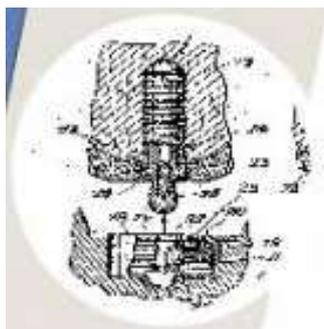
**Figura 1** Ilustração representativa da estabilização de peças dentárias por intermédio de ligaduras de ouro em 2500 a.c. no Egito (Foundation for Oral Rehabilitation 2015).

Existem provas da implantação dentária datadas de 600 d.c. na civilização Maia, em que foram utilizadas conchas como implantes na substituição de dentes na mandíbula (Fig 2; Foundation for Oral Rehabilitation 2015).



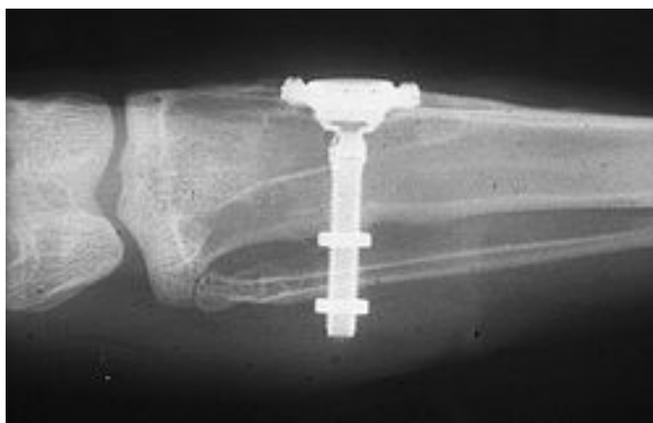
**Figura 2** Ilustração representativa da utilização de conchas como implantes na mandíbula, datada do ano 600 d.c. na civilização Maia (Foundation for Oral Rehabilitation 2015).

No século XX (1938) foi registada a primeira patente para um implante endo-ósseo cilíndrico por parte de P.B. Adams (Fig. 3; Adams PB 1938).



**Figura 3** Patente de um implante cilíndrico por PB. Adams (Adams PB 1938).

Os trabalhos de Per-Ingvar Brånemark levaram ao desenvolvimento do conhecimento da integração do titânio no osso: Primeiro em animais (1962), com os ensaios de inserção de objetos cilíndricos de titânio (uma aproximação dos implantes modernos) em coelhos, os quais não eram possíveis de remover após um período de cicatrização (Fig.4; Wikipedia 2012); e depois em humanos (1977) com o tratamento do primeiro doente (Fig. 5) e doentes subsequentes através da inserção de implantes de titânio em forma de parafuso para suporte de uma prótese dentária funcional na mandíbula desdentada, dando origem ao termo osteointegração (Brånemark e col. 1977). A osteointegração foi definida como “A fusão biológica do osso a um material estranho” na conferência de Toronto em 1982 (Jokstad 2008).



**Figura 4** Radiografia da tíbia e perônio de um coelho com um parafuso de titânio a unir ambas as estruturas ósseas (Wikipedia 2012).



**Figura 5** À esquerda, o primeiro paciente a ser submetido a uma reabilitação com implantes dentários (Gösta Larsson); à direita, o Professor Per-Ingvar Brånemark (Love F 2014).

Com o aparecimento dos implantes osteointegrados tornou-se possível reabilitar doentes com situações clínicas que até esse momento não podiam ser resolvidas de forma satisfatória. O implante, um parafuso de titânio, poderia ser utilizado como uma raiz falsa no suporte de próteses dentárias através ligação biológica com o osso humano (Fig. 6).



**Figura 6** Ilustração representativa de uma unidade de reabilitação dentária: O implante dentário que funciona como uma raiz falsa (estrutura mais abaixo); o pilar (estrutura intermédia) que funciona como elo de ligação entre o implante e a coroa funcional (estrutura mais acima).

Brånemark e col. (1977) verificaram que os implantes dentários de titânio poderiam ser utilizados com suporte de próteses dentárias obedecendo a um protocolo de intervenção constituído por: uma primeira cirurgia para inserção dos implantes e recobrimento pela mucosa, seguido de um período de cicatrização de quatro a seis meses (para osteointegração do implante), uma segunda cirurgia para descobrimento dos implantes e conexão dos pilares e prótese dentária.

## **- Tempos de carga e resultados gerais das reabilitações implanto-suportadas**

O constante desenvolvimento da Implantologia Oral levou ao surgimento de diversos tipos de carga, definido como o tempo decorrido entre a inserção do implante no osso e a conexão da prótese (coroa, prótese parcial ou prótese total) implanto-suportada. Deste modo, são comumente referidos na literatura científica três tipos de carga: Carga convencional, constituída pela inserção do implante, seguido de um período de cicatrização sem carga de pelo menos 2 meses seguido da conexão da prótese dentária; Carga precoce, constituída pela inserção do implante e conexão da prótese implanto-suportada entre uma semana a 2 meses após inserção do implante; e a carga imediata, constituída pela inserção do implante e conexão da prótese no próprio dia ou até uma semana após a inserção do implante (Papaspolidakis e col. 2014). Registam-se percentagens elevadas de sucesso a curto, médio e longo prazo, em ambas as arcadas, independentemente da técnica cirúrgica e do tipo de reabilitação (Tarnow e col. 1997; Ericsson e col. 2000; Fortin e col. 2002; Wolfinger e col. 2003; Ekelund e col. 2003; Olsson e col. 2003; Testori e col. 2004; Astrand e col. 2008). Considerando a reabilitação total, Astrand e col. (2008) num estudo efetuado em pacientes reabilitados em ambas as arcadas por intermédio da técnica de 2 fases cirúrgicas e com um seguimento de 20 anos, atingiu percentagens de sucesso de 99.2%. Considerando a aplicação da carga imediata (compreendendo a inserção do implante, pilar e prótese num único passo e no mesmo dia) os resultados do estudo com maior seguimento registam percentagens de sucesso cumulativas de 91.7% no seguimento até 18 anos (Maló e col. 2019). Os resultados registados em reabilitações totais são corroborados por revisões sistemáticas que comprovam a segurança da reabilitação protética implanto-suportada igualmente em reabilitações unitárias e parciais. Papaspolidakis e col. (2014) efetuaram uma meta-análise para avaliar protocolos de carga em pacientes desdentados tendo registado percentagens de sobrevivência elevadas para os implantes inseridos por intermédio de diferentes protocolos: A carga imediata com execução de retalho registou 90.1% a 100% de percentagem de sobrevivência entre um e 10 anos; A carga imediata sem execução de retalho registou 90% a 99.4% de percentagem de sobrevivência; A carga convencional registou 94.95% a 100% de percentagem de

sobrevivência entre dois e 15 anos; não se registaram diferenças significativas entre a maxila e a mandíbula.

Numa meta-análise de Schrott e col. (2014) foram avaliados os resultados da aplicação de carga imediata em reabilitações implanto-suportadas em pacientes desdentados parciais utilizando implantes de superfície rugosa e tempos de carga imediata, precoce ou convencional; As percentagens de sobrevivência médias atingiram valores de 97.9% a 100%, 97.8% e 99.3% para a carga imediata, precoce e convencional, respetivamente, sem diferenças entre o local da reabilitação (maxila ou mandíbula).

A reabilitação oral implica por vezes a inserção de implantes em condições não ideais como por exemplo imediatamente após a extração da peça dentária (ao invés de se extrair a mesma e aguardar pela conclusão da cicatrização de tecidos duros e moles). Gallucci e col. (2018) conduziram uma revisão sistemática incluindo 69 publicações para investigar o desfecho clínico de reabilitações parciais implanto-suportadas para restauração imediata após extração de dentes naturais, tendo registado percentagens elevadas de sobrevivência (entre 96% e 98.4%).

No entanto, o desfecho clínico de uma reabilitação dentária não constitui a única avaliação importante de aferir sendo que a avaliação da perspetiva do paciente assume igual importância. Huynh-Ba e col. (2019) numa revisão sistemática para comparar a carga imediata com a carga tardia concluiu que a reabilitação unitária implanto-suportada constitui uma modalidade de tratamento bem aceite do ponto de vista do paciente e merecedora de consideração na prática clínica.

## **- Classificação do fracasso na Implantologia**

Apesar das elevadas taxas de sucesso registadas a longo termo os implantes não são imunes ao fracasso. São comumente descritas na literatura dois tipos de falha nos implantes dentários: falha precoce (dentro do período de osteointegração do implante dentário) e falha tardia (após o período de osteointegração). Durante o processo cirúrgico de inserção do implante e da fase de osteointegração, vários factores como trauma cirúrgico excessivo, condicionamento da capacidade de cicatrização, aplicação de carga demasiado precoce sobre o implante ou infecção, podem levar à perda do implante, definindo-se como falha precoce. Sinais precoces de infecção poderão ser considerados como pior prognóstico para o implante comparativamente ao aparecimento dos mesmos sinais após o período de osteointegração (Sakka e col. 2012). Por outro lado, após ocorrer a osteointegração do implante, problemas como a infecção marginal crónica progressiva ou a sobrecarga oclusal conjuntamente com as características do hospedeiro constituem os agentes etiológicos mais comuns da falha tardia dos implantes (Esposito e col. 1998). De entre as falhas tardias, a mais prevalente é a doença peri-implantar (Esposito e col. 1998).

## 1.2 DOENÇA PERI-IMPLANTAR

### 1.2.1 Definição e patogénese

A doença peri-implantar é definida como uma reação inflamatória com perda do osso de suporte nos tecidos circundantes a um implante em função” (Albrektsson 1994; Schwarz e col. 2018; Fig. 7).



**Figura 7** Imagem ilustrativa das manifestações clínicas de implantes com doença peri-implantar.

A patogénese da doença peri-implantar foi descrita como: 1) clássica (dos tecidos moles apicalmente para o osso), constituindo a placa bacteriana o seu principal factor etiológico, e cuja acumulação provoca mucosite (inflamação reversível dos tecidos moles que rodeiam o implante). Quando deixada sem tratamento poderá levar a uma destruição progressiva dos tecidos peri-implantares com a resultante perda óssea, convertendo-se deste modo em doença peri-implantar (Pontoriero e col. 1994; Mombelli 1999; Schwarz e col. 2018); ou 2) retrógrada (do osso para os tecidos moles), com a perda óssea a ocorrer na crista óssea provocada por micro fraturas por sobrecarga, carga demasiado precoce, forças laterais ou factores oclusais (Meffert 1990).

Schwarz e col. (2018) referem que as condições clínicas e histopatológicas que levam à conversão da mucosite em doença peri-implantar não se encontram totalmente compreendidas. É evidente da literatura a existência de diferentes hipóteses causais para a ocorrência da doença peri-implantar que colocam em causa a teoria da placa bacteriana como principal factor etiológico da doença peri-implantar.

### **1.2.2 Prevalência da doença peri-implantar**

O estudo da doença peri-implantar em humanos tem sido efetuado a partir de estudos de prevalência utilizando diferentes metodologias e critérios de definição, o que torna particularmente difícil a interpretação da sua distribuição.

Em 1998 numa das primeiras revisões sistemáticas conduzidas sobre a matéria, Esposito e col. (1998) relatam que o número de falhas de implantes ocorridas por doença peri-implantar aparenta ser muito baixo nos estudos longitudinais; numa tentativa de calcular a prevalência da perda de implantes causada por doença peri-implantar, reportaram uma média 7.7%. No entanto aconselharam uma interpretação cautelosa dos resultados dado as razões da falha dos implantes não terem sido claras em todos os estudos.

Zitzmann e Berglundh (2008) num estudo de revisão, reviram os dados de uma seleção de estudos cujos critérios de inclusão incluíam ser transversais ou longitudinais, possuir pelo menos 50 implantes tratados e um tempo de função igual ou superior a 5 anos, resultando na inclusão de apenas 2 estudos transversais. Os autores chegaram a resultados de prevalência para a patologia peri-implantar entre 28 e 56% ao nível do paciente, e entre 12 e 43% ao nível do implante. Jung e col. (2008) efetuaram uma revisão sistemática de 26 estudos de coorte prospetivos ou retrospectivos em reabilitações unitárias com pelo menos 5 anos de função, tendo registado uma prevalência da doença peri-implantar de cerca de 9.7%.

Mais recentemente, um estudo de vigilância epidemiológica com uma amostra superior a 22000 pacientes reportou uma prevalência de doença peri-implantar de 13.9% utilizando o doente como unidade de análise, resultante de 1652 doentes diagnosticados com a doença de um total de 11863 indivíduos com implantes durante o seguimento do estudo (De Araújo Nobre e Maló 2017). Uma revisão sistemática e meta-análise incluindo 47 estudos efetuada com o objetivo de aferir as prevalências de doença peri-implantar registou taxas de prevalência de 9.25% (IC95%: [7.57, 10.93]) utilizando o implante como unidade de análise e 19.83% (IC95%: [15.38, 24.27]) utilizando o paciente como unidade de análise (Lee e col. 2017). Os autores concluíram que a doença peri-implantar afeta um número significativo de pacientes, sublinhando a importância

das dificuldades de diagnóstico e da compreensão dos factores de risco modificáveis de forma a reduzir o potencial de incidência e progressão da doença (Lee e col. 2017).

### **1.2.3 Teorias etiológicas da doença peri-implantar**

Uma das teorias para o desenvolvimento da doença peri-implantar consiste na presença de infecção nos tecidos peri-implantares provocada pela acumulação de placa bacteriana (Lang e col. 1997; Andreiotelli e col. 2008; Yeung 2008).

As investigações efetuadas por Mombelli (1987) e por Mombelli e Lang (1994), assinalaram a presença de um número elevado de microorganismos anaeróbios gram-negativos na presença de patologia em implantes dentários (com registo de bolsas peri-implantares superiores a 5 mm em associação com perda óssea) comparativamente aos restantes implantes com ausência de doença.

Lang e col. (1997) descreveram o processo em que as lesões peri-implantares se iniciariam como resultado da acumulação de placa bacteriana instalando a mucosite peri-implantar, num processo análogo à doença periodontal e respetiva evolução da gengivite para a periodontite. No entanto, vários elementos que poderiam determinar a especificidade da resposta do hospedeiro neste processo de conversão entre as duas patologias não são bem compreendidos (Tonetti e Schmid 1994; Lang e col. 1997; Romeo e col. 2004; Andreiotelli e col. 2008): Apesar de a resposta inicial do hospedeiro à infecção bacteriana na mucosite peri-implantar parecer idêntica à observada na gengivite, a acumulação de placa bacteriana pode provocar uma resposta inflamatória mais pronunciada nos tecidos peri-implantares comparativamente com os tecidos periodontais, colocando-se a hipótese de diferenças estruturais relacionadas com a vascularidade ou os rácios fibroblasto-colagénio (Heitz-Mayfield e Lang 2010).

Nos dias de hoje encontram-se descritas teorias alternativas e mecanismos relacionados com a etiopatogénese da doença peri-implantar que colocam em causa a hipótese de um mecanismo de infecção puro para explicar o desfecho da perda óssea peri-implantar.

Albrektsson e col. (2014) propuseram que a perda óssea marginal se pudesse considerar dependente de uma complicação relacionada mais com o desequilíbrio da resposta a um corpo estranho por parte do hospedeiro do que um processo de doença relacionado com infecção mediada pelo biofilme. Nesta hipótese, a perda óssea inicial ao redor de um implante poderia representar uma reação ao tratamento e não um

processo de doença e que apenas após o desenvolvimento de uma perda óssea severa se seguisse uma infecção secundária mediada por biofilme.

Trindade e col. (2014) propuseram um mecanismo de origem imunológica como explicação para a ocorrência de perda óssea ao redor dos implantes dentários tendo em conta : Em primeiro lugar, a consideração da osteointegração como a representação de uma reação de corpo-estranho a biomateriais controlada por processos inflamatórios e imunológicos; Em segundo lugar, a consideração de que a função clínica a longo termo se encontrava dependente do equilíbrio entre o hospedeiro e o corpo-estranho, o qual em caso de distúrbio poderia conduzir a uma função clínica comprometida do implante por intermédio de um processo de colapso com ativação macrofágica e fusão em células gigantes de corpo estranho resultando em perda óssea inicial; e por último, uma infecção que seguir-se-ia como evento secundário.

Qian e col. (2012) numa revisão de 21 estudos experimentais e 116 estudos clínicos, concluíram que a perda óssea marginal poderia depender primariamente de uma combinação de numerosos factores de segundo plano, nomeadamente: Implantes de baixa qualidade de fabrico manipulados por clínicos pouco experientes juntamente com características do hospedeiro. Os autores reportaram que não foi encontrada evidência de um mecanismo primário de infecção como explicação para a perda óssea. Sugeriram a sua substituição por um mecanismo que poderia representar o resultado de micro fraturas do osso ou de outras lesões ósseas que por sua vez conduziriam a um processo inflamatório e conseqüente perda óssea, contribuindo para o aumento da suscetibilidade do hospedeiro a infeções secundárias e deste modo comprometendo o desfecho clínico.

Investigações genéticas recentes revelaram diferenças marcadas na expressão genética entre a periodontite e a doença peri-implantar propondo a consideração de duas entidades patológicas distintas. Becker e col. (2014) efetuaram análises à mucosa de pacientes com doença periodontal, doenças peri-implantar e controlos saudáveis por intermédio da análise de transcrito, tendo demonstrado que a doença periodontal e a doença peri-implantar exibiam assinaturas diferentes ao nível do ácido ribonucleico mensageiro. Ao contrário da doença periodontal onde prevaleceu o mecanismo de

resposta dos tecidos à presença de bactérias, na doença peri-implantar o método de ontologia genética desvendou vários processos diferentes, suportando a hipótese de consistir numa desordem inflamatória complexa e de fisio-patologia única relacionada como respostas imunes inatas em conjugação com respostas de defesa. Carcuac e Berglundh (2014) numa análise histopatológica de tecidos em pacientes com doença periodontal, doença peri-implantar e controlos saudáveis, observaram diferenças significativas nas lesões peri-implantares (duas vezes maiores) comparativamente às lesões periodontais; com proporções, números e densidades mais elevados de genes CD138, CD68 e células Mieloperoxidase-positivas, assim como densidades aumentadas de estruturas vasculares no tecido conjuntivo localizado lateralmente ao tecido conjuntivo infiltrado. Em adição, as lesões peri-implantares estenderam-se para uma localização apical do epitélio da bolsa sem serem rodeadas por tecido conjuntivo não infiltrado. Este estudo registou diferenças histopatológicas entre a doença periodontal e a doença peri-implantar consideradas críticas pelos autores, contribuindo para a compreensão das desigualdades na incidência e progressão de ambas as doenças.

### **1.3 POTENCIAIS INDICADORES DE RISCO E DE PROGNÓSTICO**

Os potenciais indicadores de risco da doença peri-implantar constituem um dos campos de investigação com maior progressão nos últimos anos. A partir do desenvolvimento de teorias causais mais robustas do ponto de vista epidemiológico, com introdução de análise estatística multivariada, foram colocados à consideração vários potenciais factores de risco os quais mereceram apreciação aprofundada na presente tese dado terem constituído a base da construção da pontuação de risco para a incidência da doença peri-implantar: a história de periodontite, a placa bacteriana, a hemorragia, a falha no interface protético (desajuste passivo ou desaperto de componentes protéticos), o tipo de material de restauração, a proximidade do implante a outros implantes/dentes, ou o nível ósseo (com os hábitos tabágicos a serem considerados como factor confundente) (De Araújo Nobre e col. 2015).

O estudo dos factores de prognóstico para a patologia peri-implantar constitui uma área de investigação muito pouco explorada com muito poucos estudos publicados e referem-se geralmente ao prognóstico de implantes dentários relativamente ao seu fracasso (Grötz e col. 1999; Alissa e col. 2012; Rammelsberg e col. 2013). Destaca-se nesse sentido um estudo sobre factores de prognóstico em implantes na arcada irradiada no qual, a partir de um desenho retrospectivo com 47 pacientes e 197 implantes se verificou não existirem diferenças significativas na sobrevivência dos implantes considerando o efeito do número de doses de irradiação, da realização de quimioterapia ou da realização de osteoplastia peri-implantar (Grötz e col. 1999).

Na presente secção analisam-se as potenciais contribuições dos indicadores para o risco e prognóstico à luz da evidência científica.

#### **1.3.1 Idade e presença de comorbilidades**

A idade avançada dos pacientes e as comorbilidades têm sido frequentemente debatidas na literatura científica quanto ao seu potencial efeito nefasto sobre as reabilitações implanto-suportadas. O último consenso do *International Team of Implantologists* alertou para o potencial risco da inserção de implantes em pacientes geriátricos: Apesar de não se considerar contraindicada a colocação de implantes dentários em pacientes geriátricos, a autonomia do paciente assim como a presença de

comorbilidades deve ser considerada (Heitz-Matfield e col. 2018). A idade poderá produzir um efeito indireto sobre o prognóstico de implantes com doença peri-implantar considerando a associação a baixa imunidade e capacidade de cicatrização comprometida quando associada a uma história de periodontite ou na presença de doença cardiovascular, aumentando a probabilidade de fracasso (Marrone e col. 2013; Konstantinidis e col. 2015; Poli e col. 2016; Guobis e col. 2016; De Araújo Nobre e col. 2017). Marrone e col. (2013) num estudo de prevalência e indicadores de risco para a doença peri-implantar em pacientes Belgas com um seguimento médio de 8.5 anos registou uma correlação positiva entre a idade e a doença peri-implantar. Poli e col. (2016) num estudo retrospectivo com 103 pacientes reportou um aumento da incidência de doença peri-implantar em pacientes não aderentes ao recall de higiene oral e com idade acima dos 65 anos.

Certas comorbilidades desempenham um papel importante no equilíbrio entre o hospedeiro, o agente e o ambiente, uma vez que o comprometimento do *status* médico pode exercer um efeito negativo sobre a sobrevivência dos implantes: Uma revisão sistemática recente efetuada com o objetivo de investigar a influência das doenças gerais no desenvolvimento da doença peri-implantar sugeriu o aumento da incidência da doença com a presença de comorbilidades, de uma história de doença cardiovascular e periodontite, implicando uma investigação mais profunda (Guobis e col. 2016).

### 1.3.2 História de periodontite

A periodontite é uma doença que afeta os tecidos de suporte dos dentes naturais, com um processo de desenvolvimento aparentemente semelhante à doença peri-implantar (Meffert 1996). A evidência relativamente à influência deste factor sobre o risco de contrair doença peri-implantar advém de estudos clínicos que identificaram a história de periodontite como um indicador de risco (Mombelli e col. 1995; Papaioannou e col. 1995; Ellegaard e col. 1997; Brocard e col. 2000; Karoussis e col. 2003; Hammerle e Glauser 2004; Heitz-Mayfield 2008). Brocard e col. (2000) num estudo multicentro com 7 anos de seguimento em 1022 implantes, relataram que indivíduos que perderam os seus dentes devido a doença periodontal apresentam uma maior suscetibilidade de desenvolvimento da doença peri-implantar. Estudos transversais mais recentes corroboram os resultados anteriores, apontando a história de Periodontite como um dos indicadores de risco mais importantes, reportando *odds ratios* entre 1.06 e 2.2 (Marrone e col. 2013; Konstantinidis e col. 2015; Dalago e col. 2017).

Devido aos pontos em comum na etiopatogenia entre a doença peri-implantar e a doença periodontal (Heitz-Mayfield e Lang 2010), seria de esperar que a história de patologia periodontal pudesse exercer forte influência como factor de risco para a incidência de doença peri-implantar. Transportando o conceito para o racional clínico, o facto de a etiopatogenia ser semelhante entre as 2 patologias significa que o paciente que perde peças dentárias devido à doença periodontal e que as substitui por implantes sem alterar significativamente os seus hábitos de higiene oral possuirá um risco acrescido para que o processo infeccioso se processe novamente dado o fardo inflamatório “herdado” da periodontite ser transposto para a doença peri-implantar (De Araújo Nobre e col. 2015). Uma revisão sistemática recente incluindo 27 publicações registou uma tendência para o fracasso e o aumento das complicações biológicas nos implantes dentários de pacientes com história prévia de Periodontite (Sousa e col. 2016). Uma meta-análise recente com 16 publicações registou um aumento de 69% relativamente ao risco de fracasso dos implantes dentários em pacientes com doença periodontal (Sgolastra e col. 2015).

Do mesmo modo, a história de periodontite poderá influenciar negativamente o prognóstico de implantes com patologia peri-implantar intervencionados, constituindo um potencial factor de prognóstico.

### 1.3.3 Tabaco

O consumo do tabaco constitui um dos factores que mais discussão gera no que respeita ao seu efeito adverso sobre as reabilitações implanto-suportadas, existindo publicações que registaram um aumento das falhas de implantes duas vezes superior em pacientes fumadores comparativamente a pacientes não fumadores (Esposito e col. 1998). O mecanismo do efeito do tabaco sobre os tecidos periodontais encontra-se bem estudado: O consumo de tabaco atua ao nível das defesas do hospedeiro (diminuição da função PMN, diminuição do rácio de CD4+/CD8+, e diminuição da concentração de IgA e IgG salivares); da destruição da matriz extra celular e do aumento da perda óssea (por intermédio do aumento da concentração de citocinas pró-inflamatórias e mediadores inflamatórios como a IL-1, TNF- $\alpha$  e PGE-2 e do aumento de metaloproteinases da matriz); e do comprometimento da capacidade de regeneração (induzindo alterações vasculares e conjuntivas por intermédio da diminuição do aporte de oxigénio e nutrientes aos tecidos e da diminuição da síntese de colagénio) (Sham e col. 2003). Este processo implica um aumento da probabilidade de ocorrência de doença periodontal em cerca de 90% conforme registado num estudo de vigilância epidemiológica recente (De Araújo Nobre e col. 2017) assim como de um potencial aumento da probabilidade de um prognóstico desfavorável em implantes com doença peri-implantar.

Uma revisão sistemática e meta-análise incluindo sete estudos prospetivos e três ensaios clínicos registou um *odds ratio* de 2.92 na falha de implantes para os pacientes fumadores comparativamente com os pacientes não fumadores (Alfadda 2018). Anteriormente, uma revisão sistemática anterior deu ênfase a este facto apontando a necessidade de adoção de medidas ao nível da cessação tabágica, redução do consumo de açúcar e controlo de peso em pacientes em risco de desenvolvimento de doença periodontal, cárie dentária, doença cardiovascular e algumas formas de cancro (Genco e Genco 2014).

O estudo da influência do tabaco sobre o complexo peri-implantar possui mais de duas décadas de investigação: Lindquist e col. (1997) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a influência dos hábitos tabágicos e outros possíveis factores

relevantes na perda óssea peri-implantar, tendo avaliado 45 indivíduos desdentados totais (21 fumadores e 24 não fumadores), que se encontravam em terapia de suporte há 10 anos. Apesar da média de perda óssea peri-implantar ter sido reduzida (cerca de 1 mm), esta foi significativamente superior (cerca de 2 vezes) em fumadores comparativamente aos não fumadores ( $p < 0.001$ ). O consumo de tabaco foi também considerado como um factor de risco para a doença peri-implantar com um aumento de 70% na prevalência considerando uma revisão sistemática (Dreyer e col. 2018).

O efeito do tabaco na doença peri-implantar deve ser analisado com cautela derivado da relação do tabaco simultaneamente com o desfecho (perda óssea) e a periodontite: Esta relação traduz-se num potencial efeito confundente como anteriormente descrito em revisões da literatura (Heitz Mayfield e Huynh-Ba 2009; Renvert e Persson 2009).

#### **1.3.4 Placa bacteriana**

É reconhecido, há várias décadas, que as bactérias potencialmente periodontopatogénicas colonizam os implantes nas primeiras semanas após a sua inserção (Nakou e col. 1987) e que a acumulação de placa bacteriana induz uma resposta inflamatória (Zitzmann e col. 2001) caracterizada por sinais inflamatórios como: edema, cor vermelha e hemorragia à sondagem, os mesmos confirmados em estudos em animais e em humanos (Lang e col. 1997; Abrahamson e col. 1998). A higiene oral possui um impacto significativo sobre a estabilidade do osso ao redor dos implantes osteointegrados pois mesmo em pacientes desdentados, uma má higiene oral relaciona-se com um aumento da perda óssea (Quirynen e col. 2002).

O pressuposto do envolvimento da placa bacteriana como indicador de risco foi testado em larga escala utilizando o modelo animal: Berglundh e col. (1992) efetuaram um estudo em cães Beagle com o objetivo de investigar o efeito da formação de placa bacteriana ao redor de dentes e implantes com um seguimento de 54 semanas. Após a colocação dos implantes, os animais foram submetidos a um programa de higiene oral, tendo essas medidas sido suspensas de seguida durante 3 semanas e efetuados um exame clínico e biopsias das áreas. Os resultados demonstraram grande acumulação de placa bacteriana com a presença de inflamação e hemorragia à sondagem tanto na gengiva quanto na mucosa peri-implantar, tendo os autores concluído que dentes e implantes retêm quantidades semelhantes de placa bacteriana e que a mucosa mastigatória ao redor dos dentes e implantes responde ao desafio bacteriano de forma semelhante tanto quantitativa como qualitativamente.

Tendo em conta os resultados alcançados no modelo animal, o próximo passo foi efectuar essa avaliação em humanos: Van Steenberghe e col. (1993) executaram um estudo multicentro prospetivo sobre a utilização de próteses implanto-suportadas em indivíduos parcialmente desdentados registando um nível aceitável de controlo de placa bacteriana em dentes e implantes, tendo justificado o resultado com o facto de os participantes integrarem um programa de manutenção regular. Neste estudo, os implantes que falharam (10 implantes em 9 participantes) após o segundo e terceiro anos de seguimento encontraram-se concentrados em indivíduos que possuíam um alto índice de placa bacteriana registado na avaliação basal.

Pontoriero e col. (1994) aplicaram no campo da implantologia o modelo experimental de gengivite em humanos (20 pacientes parcialmente edentulos reabilitados com implantes), em que os pacientes se abstiveram de realizar qualquer medida de higiene oral durante 3 semanas, tendo observado que o grau de mucosite aumentou, incluindo inflamação dos tecidos, +/- 1mm de aumento na sondagem peri-implantar e +/- 1mm de redução na recessão), demonstrando uma relação causa-efeito entre a acumulação de placa bacteriana e a saúde peri-implantar. Um resultado que foi igualmente registado por Salvi e col. (2011) num estudo clínico de características semelhantes e que reproduziram os resultados encontrados em dentes naturais por Loe e Silness na década de 60 (Loe e Silness 1963).

A composição do biofilme em implantes com doença peri-implantar foi reportada numa revisão sistemática recente, sendo caracterizado por uma infecção mista que inclui micro-organismos periodonto-patogénicos (como *Porphyromonas gingivalis* ou *Prevotella intermedium/nigrescens*) assim como espécies não cultivadas anaeróbias assacarolíticas gram-positivas e outras Gram-negativas (Lafaurie e col. 2017). Estes resultados são significativos dado que comparativamente a outro estudo se conclui que a composição do biofilme em implantes com doença peri-implantar é substancialmente diferente do biofilme comumente associado à doença periodontal (Faveri e col. 2015).

### 1.3.5 Hemorragia

A hemorragia é um sinal de presença de inflamação do complexo peri-implantar. A hemorragia do complexo peri-implantar pode ser avaliada por intermédio de dois índices distintos: a hemorragia à sondagem e o índice de hemorragia. A presença de hemorragia à sondagem traduz-se na inflamação do complexo peri-implantar na sua porção apical, sendo dependente do aumento da profundidade à sondagem (*odds ratio* = 1.6 a 1.8 por cada milímetro de aumento a da profundidade à sondagem partir dos 4 mm) (Farina e col. 2017; Merli e col. 2017). No entanto, a presença de hemorragia à sondagem também se encontra dependente da presença de tecido queratinizado, com um aumento significativo da hemorragia em locais com mucosa não queratinizada (Souza e col. 2016), o que introduz um importante viés nesta avaliação pela presença de um elevado número de falsos positivos.

Relativamente à hemorragia do complexo peri-implantar, esta consiste na avaliação da condição do complexo peri-implantar na sua porção coronal. Este índice foi proposto como alternativa à hemorragia à sondagem no complexo peri-implantar (Esposito e col. 1998a), tendo sido caracterizado por Buser e col. (1990) como o método de referência na examinação da saúde da mucosa peri-implantar.

A hemorragia como parâmetro de avaliação da mucosa peri-implantar possui ainda uma limitação na distinção entre tecidos saudáveis ou doentes que consiste na inability de identificar implantes com fracasso incipiente nomeadamente em pacientes fumadores (Esposito e col. 1998a).

### 1.3.6 Tipo de Material utilizado na restauração

O tipo de material utilizado na restauração está dependente de vários factores, entre os quais o factor económico do paciente, podendo variar entre o material acrílico, metalo-acrílico, metalo-cerâmico, ou cerâmico. Foi anteriormente defendida a hipótese académica da utilização do acrílico como forma de redução da concentração do *stress* oclusal no interface osso-implante (Skalak 1983), atuando como agente de absorção do choque. Esta hipótese é suportada não só por estudos de análise finita de elementos e modelos matemáticos (Davies e col. 1988; Gracis e col. 1991), como também do ponto de vista clínico, tendo sido registada uma diminuição da incidência de fraturas das restaurações em casos de reabilitações totais bimaxilares implanto-suportadas quando da modificação da relação oclusal metalo-cerâmica – metalo-cerâmica para metalo-cerâmica – metalo-acrílico (Maló e col. 2012). No entanto, considerando a avaliação da perda óssea marginal, não foram encontradas diferenças significativas entre implantes restaurados com cerâmica ou com acrílico (Naert e col. 1992).

Por outro lado, deverá ser tida em conta a questão da rugosidade do material, nomeadamente o potencial efeito de risco na componente biológica por um aumento da probabilidade de acumulação de placa bacteriana. Esse potencial efeito de risco biológico poderá ser explicado pelo facto de o material cerâmico poder oferecer uma menor retenção relativamente à adesão da placa bacteriana devido à sua menor rugosidade comparativamente com as próteses em acrílico (Chan e Weber 1986). O limiar de rugosidade dos materiais dentários foi definido em 0.2 micron há cerca de duas décadas, limiar acima do qual se observa um aumento simultâneo de acumulação de placa bacteriana (Bollen e col. 1997). Este limiar traduz-se na prática em diferenças potencialmente significativas na retenção da placa bacteriana conforme observado num estudo comparativo em diversos materiais, onde as coroas totalmente cerâmicas possuíram uma retenção de matéria mole de 32%, significativamente mais baixo que os 90% do material metalo-cerâmico e os 152% das resinas acrílicas (Chan e Weber 1986). Estes resultados permitem assumir a hipótese de o tipo de material utilizado na restauração exercer um efeito ao nível tanto da biologia como da biomecânica na doença peri-implantar.

### **1.3.7 Desajuste passivo, dentição oponente, complicações mecânicas e hábitos parafuncionais**

As próteses implanto-suportadas possuem a possibilidade de serem aparafusadas ou cimentadas. O facto de uma prótese ser aparafusada constitui simultaneamente uma vantagem e uma desvantagem: A vantagem prende-se com a possibilidade de remover a prótese com facilidade; a desvantagem está relacionada com as complicações mecânicas associadas aos parafusos (Pjetursson e col. 2012). Considerando a análise teórica de fadiga do metal em parafusos de ouro, foi apontada a importância da construção de próteses utilizando processos precisos e um número de implantes suficiente para minimizar a fadiga (Patterson e Johns 1992; Maló e col. 2012; Gümrükçü e Korkmaz 2018).

A falta de ajuste passivo de uma prótese tem sido objeto de investigação recente. A influência do desajuste passivo e da sua magnitude em próteses implanto-suportadas tem sido um tema de debate controverso na implantologia (Abasolo e col. 2018), nomeadamente as questões de definição de desajuste passivo (dado ser impossível o ajuste perfeito), da quantidade de desajuste passivo aceitável e do efeito biológico do desajuste passivo. No entanto, os estudos existentes possuem um cariz marcadamente laboratorial ou possuem valências clínicas mas uma dimensão amostral reduzida. Gomes e col. (2010) avaliaram laboratorialmente o efeito de um desajuste angular unilateral com cerca de 100 µm na distribuição de stress em coroas unitárias implanto-suportadas metalo-cerâmicas não tendo observado efeito significativo; o mesmo grupo de investigação efetuou análise semelhante em estruturas de três unidades suportadas por dois implantes incluindo diferentes tipos de desajuste, não tendo igualmente observado efeitos significativos ao nível do osso (Assunção e col. 2011); Um ensaio clínico com 20 pacientes e 6 meses de seguimento avaliou o efeito do desajuste passivo no *stress* ósseo, tendo registado que os níveis de stress iniciais variaram significativamente entre restaurações com desajuste passivo comparativamente a restaurações sem desajuste passivo sem no entanto observar um efeito clínico no osso (Karl e Taylor 2016).

O efeito do desajuste passivo foi testado em próteses de três unidades foi investigado numa revisão sistemática de 28 estudos (laboratoriais e em animais) que concluiu que

apesar de o desajuste passivo alterar a condição biomecânica não foi possível confirmar a seqüela biomecânica nos estudos incluídos (Abduo e Judge 2014). A mesma observação ocorreu em outra revisão sistemática sobre o mesmo tema, incluindo apenas cinco estudos animais e cinco estudos em humanos e um seguimento curto entre 3 e 12 meses (Katsoulis e col. 2017). Nesta investigação, a heterogeneidade dos estudos e o reduzido tamanho amostral impossibilitou a meta-análise, tendo os autores concluído que a literatura providencia de momento evidência insuficiente que demonstre o efeito do desajuste passivo do interface prótese-implante nos desfechos clínicos de reabilitações implanto-suportadas (Katsoulis e col. 2017).

Guindy e col. (1998) realizaram um estudo *in vitro* em que testaram a contaminação bacteriana num desajuste de 4 µm entre a prótese e o implante, tendo registado que a contaminação bacteriana ocorreu entre 24 a 120 horas. Este resultado abre a hipótese de um potencial efeito biológico deste desajuste na doença peri-implantar e poderá ser particularmente importante à luz de um estudo recente em que foi registado que apesar de os desajustes até 40 µm serem encerrados com o aperto a torque do parafuso protético, desajustes superiores a 40 µm permaneceram abertos (Abasolo e col. 2018).

As causas das fraturas de componentes protéticos são múltiplas e incluem o incorreto desenho da prótese, hábitos parafuncionais, características dos materiais ou particularidades funcionais e anatómicas juntamente com a potencial associação secundária ao tipo de dentição oponente (Proteasi e col. 2007; Maló e col. 2012). Relativamente aos hábitos parafuncionais, existe evidência da influência dos mesmos sobre a perda óssea ao redor dos implantes: Fu e col. (2012) propuseram uma revisão sistemática com o objetivo de identificar e avaliar parâmetros clínicos e radiográficos relevantes para a identificação de sobrecarga oclusal tendo verificado uma associação positiva entre a sobrecarga oclusal e a perda óssea peri-implantar a qual poderia ser causada diretamente ou secundariamente associada às características do osso. Em adição, existem alguns casos clínicos da implicação dos hábitos parafuncionais e da sobrecarga oclusal como potenciais indicadores de risco da doença peri-implantar (Passanezi e col. 2017; Merin 2014; Dellepiane e col. 2017), dando algum suporte à teoria de que a doença peri-implantar se caracterize como uma patologia de etiologia

mista (biológica e biomecânica) tal como sugerido no modelo de risco da doença peri-implantar (De Araújo Nobre e col. 2015).

Do ponto de vista do prognóstico de implantes com doença peri-implantar não é do nosso conhecimento qualquer publicação que se debruce sobre o potencial efeito deste grupo de variáveis. No entanto, é coerente presumir que pelo facto de serem potenciais indicadores de risco para a incidência da doença as mesmas variáveis possam igualmente exercer um efeito nefasto sobre o prognóstico, razão pela qual foram incluídas para estudo.

### **1.3.8 Proximidade do implante a outros dentes e implantes**

A proximidade do implante a outros dentes e implantes é característica de duas situações distintas: em primeiro lugar a perda de peças dentárias que implicam a reabilitação unitária ou parcial implanto-suportada; em segundo lugar, na situação de reabilitação onde são colocados dois implantes em posições imediatamente próximas por questões ósseas independentemente do tipo de reabilitação (unitária, parcial ou total). Estas situações clínicas implicam potenciais factores de risco.

Como factor de risco, implantes próximos de dentes e outros implantes poderão traduzir num aumento da probabilidade de incidência da doença peri-implantar considerando que os dentes e implantes poderão servir de reservatório a microorganismos periodonto-patogénicos que colonizariam os locais peri-implantares, particularmente em indivíduos cuja causa da perda de peças dentárias foi a periodontite (Apse e col. 1991; Bragger e col. 1997; Mombelli 2002; Sumida e col. 2002). Este mecanismo particular foi registado num estudo de coorte retrospectivo com 677 pacientes e 2349 implantes no qual entre outros factores, a presença de outros dentes ou implantes adjacentes foi identificada como factor de risco para o insucesso dos implantes (Chuang e col. 2005). Este mecanismo baseia-se no princípio que os microorganismos periodonto-patogénicos podem ser transmitidos de zonas periodontais para as zonas peri-implantares (Quirynen e col. 1990; Sumida e col. 2002); assim como a flora microbiana de pacientes desdentados influencia a formação da microflora constituída ao redor dos implantes (Papaioannou e col. 1995). No caso particular da presença de bolsas periodontais, as mesmas poderão influenciar diretamente o estado de saúde da cavidade oral dado que profundidades superiores a 3 mm são um desafio para serem higienizados corretamente podendo servir de reservatório para microorganismos periodonto-patogénicos, induzindo por este processo alterações inflamatórias (Mombelli e Lang 1994; Papaioannou e col. 1995; Mombelli e Lang 1998).

A proximidade de dentes e implantes poderá proporcionar um efeito protetor biomecânico relativamente à sobrecarga oclusal considerando a possibilidade de proporcionarem a distribuição da carga oclusal de forma uniforme (Maló e de Araújo

Nobre 2011), mecanismo que poderá ser expressado pelo facto das reabilitações unitárias possuírem uma percentagem de sucesso mais elevada no seguimento de longo termo comparativamente às reabilitações parciais (Pjetursson e col. 2007).

### **1.3.9 Tempo de seguimento**

O tempo de seguimento do implante em função constitui um potencial indicador de risco para a incidência da doença peri-implantar e um potencial indicador de prognóstico em implantes com doença peri-implantar. Como potencial indicador de risco, o tempo de seguimento do implante foi sugerido pela primeira vez há três décadas por Tonetti (1999) que notou que a função de densidade da perda de implantes diminuiu ao longo do tempo, enquanto os dados emergentes indicavam que a incidência de doença peri-implantar aumentava com o tempo de seguimento. Esta hipótese foi suportada por outros dois estudos mais recentes que nomearam a doença peri-implantar como principal causa das falhas tardias nos implantes (Kourtis e col. 2004; Maximo e col. 2008).

O tempo de seguimento foi abordado previamente como um importante indicador de prognóstico no sentido do momento de desenvolvimento da doença. Charalampakis e col. (2011) num estudo de seguimento do tratamento de 281 pacientes possuindo implantes com doença peri-implantar definiu o diagnóstico da doença num tempo de seguimento inferior a 4 anos como desenvolvimento de doença precoce. Em adição, os autores registaram que o desenvolvimento de doença precoce se relacionava significativamente com o insucesso do tratamento (Charalampakis e col. 2011).

### 1.3.10 Nível ósseo

A preservação do nível ósseo marginal é considerada crucial para a manutenção dos implantes e normalmente é usada como critério de sucesso para os sistemas de implantes (De Bruyn e col. 2013). O critério mais utilizado para a avaliação do sucesso de implantes osteointegrados foi proposto por Albrektsson e col. (1986,1989) no qual o ponto de corte de 1.5 mm de perda óssea durante o primeiro ano de função e menos de 0.2 mm de perda óssea anual após o primeiro ano de função foi utilizado para classificar implantes com sucesso. Posteriormente, sofreu uma ligeira alteração com o acrescento do segmento “em média” antes do valor da perda óssea (Albrektsson 1994). Outro critério de avaliação do sucesso dos implantes dentários refere-se a uma perda óssea de 2 mm desde a inserção do implante como ponto de corte na avaliação do sucesso independentemente do tempo de seguimento (Misch e col. 2008). Ambos os critérios possuem várias limitações, desde logo a dúvida de ser possível estabelecer um ponto fixo para uma perda óssea total ou anual, dúvida essa suportada por estudos clínicos onde foram reportadas perdas ósseas superiores ao limite máximo com posterior estabilização após 3 anos, tendo sido proposta uma recomendação de que apenas se deveria considerar como fracassado um implante cujo nível ósseo atingisse o seu terço apical (Quirynen e col. 1991; Quirynen e col. 1992; Lekholm e col. 1994).

Um estudo de caso-controlo recente para averiguação dos indicadores de risco da patologia peri-implantar registou o nível ósseo localizado no terço médio do implante como indicador de risco para a incidência de patologia peri-implantar (*odds ratio* = 13.9) quando controlado para a presença de outros indicadores de risco (De Araújo Nobre e col. 2015). O nível ósseo ao redor do implante exerce influência nefasta tanto a nível da incidência da doença peri-implantar como do seu prognóstico. A um aumento da perda óssea corresponde uma diminuição progressiva do suporte ósseo do implante e consequentemente a uma diminuição da sua estabilidade (Chong e col. 2009) e da sua capacidade de suportar forças oclusais. Deste modo, proporciona o aumento por um lado da probabilidade de ocorrência da doença pela via biomecânica, assim como por outro lado aumenta a probabilidade de um prognóstico desfavorável para os implantes com doença peri-implantar dado o grau de severidade da doença. Charalampakis e col. (2011) num estudo de seguimento de casos de doença peri-implantar após tratamento

classificaram a severidade da doença como suave e severa de acordo com o nível ósseo localizado no terço coronal ou médio, respetivamente; tendo os implantes com nível ósseo no terço médio uma percentagem de fracasso no tratamento significativamente superior.

### **1.3.11 Posição do implante**

A reabilitação implanto-suportada foi pensada como restauração protética fixa para o tratamento da perda de peças dentárias a nível unitário, parcial e total em ambas as arcadas (maxila e mandíbula). Alguns estudos têm reportado diferenças entre arcadas no que respeita à incidência de doença peri-implantar. Num estudo de registos de saúde eletrónicos de uma escola Americana para a avaliação da prevalência, taxa de incidência e factores de risco numa população de 2127 pacientes com 6129 implantes e um seguimento de 3.5 anos, a localização dos implantes na mandíbula foi registada como factor protetor quando controlada para outros factores por intermédio de regressão logística condicional (Kordbacheh Changi e col. 2019). Outro estudo longitudinal para avaliação de indicadores de risco da doença peri-implantar utilizando uma população de 477 pacientes com 1420 implantes e um seguimento entre 5 e 10 anos, registou a colocação de implantes na maxila como um indicador de risco possuindo um aumento de 90% da probabilidade de incidência da doença comparativamente à mandíbula (Mameno e col. 2019). Um terceiro estudo recente para identificar a prevalência e indicadores de risco para a doença peri-implantar numa população Japonesa de 143 indivíduos com 1613 implantes com pelo menos três anos de seguimento, registaram um aumento de risco de doença peri-implantar para a colocação de implantes na maxila (Wada e col. 2019). No entanto, também se encontra descrito na literatura resultados opostos aos registados nos estudos acima: Jemt (2017) num estudo de avaliação da eficácia de 3448 cirurgias de inserção de 9582 implantes dentários com seguimento entre 4 e 14 anos registou uma associação significativa entre a inserção de implantes na mandíbula e as falhas tardias de implantes.

### **1.3.12 Características do implante (comprimento e superfície)**

O implante constitui a unidade funcional de uma reabilitação protética, sendo caracterizado por diferentes macro e micro desenhos.

Geralmente os implantes *standard* podem variar em comprimento entre os 7 mm e os 25 mm (Nobel Biocare), sendo o diâmetro entre 3.3 mm e 6 mm e a superfície variando entre maquinada (lisa) e oxidada (porosa) (Nobel Biocare 2017).

Em termos genéricos, quanto maior for o comprimento do implante, maior será a área de superfície para a osteointegração, e por conseguinte de suporte da prótese. No início da sua utilização, vários estudos reportaram percentagens de sobrevivência mais baixas para implantes de comprimento mais curto (Friberg e col. 1991; Bahat 1993; Buser e col. 1997). Esta observação poderá ser interpretada de 2 formas: Primeiro, implantes mais curtos possuem uma área de superfície de contacto mais curta entre o implante e o osso, traduzindo-se num aumento do risco de sobrecarga oclusal biomecânica; e segundo, a infecção peri-implantar no sentido coronal-apical pode necessitar de menos tempo para causar perda óssea marginal de uma porção crítica da osteointegração estabelecida, levando a uma ocorrência mais rápida da falha do implante. No entanto, a utilização contemporânea de implantes curtos obtem um nível de sucesso significativamente elevado: considerando os resultados de uma recente revisão sistemática da literatura e meta-análise utilizando quatro ensaios clínicos, Tolentino da Rosa de Souza e col. (2018) concluíram não existirem diferenças significativas entre implantes curtos e implantes *standard* relativamente à sobrevivência ou perda óssea.

Relativamente à superfície dos implantes, segundo uma meta-análise realizada por Esposito e col. (2014) ocorrem mais casos de patologia peri-implantar em implantes de superfície rugosa comparativamente a implantes de superfície maquinada. Uma tendência reportada em investigações anteriores: Rosenberg e col. (2004), para implantes com superfície de hidroxiapatite potenciado pelas condições dos pacientes (periodontalmente comprometidos). Estes dados foram ainda corroborados por investigações experimentais no modelo animal, os quais concluíram que a doença peri-implantar induzida por ligaduras em cães Beagle, progredia espontaneamente com maior facilidade em implantes de superfície rugosa (Albouy e col. 2008; Albouy e col. 2009). No entanto, estas experiências de indução da doença por ligaduras em animais

têm sido postas em causa recentemente, dado que não se pode excluir a hipótese de a reação imunológica se ter dado não pela acumulação de placa bacteriana mas por uma reação à própria ligadura ou ao trauma por inserções repetidas de ligaduras (Reinedahl e col. 2018).

Teughels e col. (2006) conduziram uma revisão sistemática da literatura sobre o efeito das características do material e/ou topografia da superfície do implante no desenvolvimento do biofilme (placa bacteriana), concluindo que superfícies de implantes com um grau de rugosidade superior a  $R = 0.2 \mu\text{m}$  facilitam a formação de biofilme. Do mesmo modo, Quirynen e col. (2005) num estudo retrospectivo de avaliação das condições predisponentes para a ocorrência de patologia peri-implantar retrógrada em implantes do sistema Brånemark, observaram uma taxa de incidência superior de doença peri-implantar retrógrada em implantes com superfície rugosa (TiUnite). Este facto poderia ser devido à maior facilidade de adesão microbiana à superfície rugosa comparativamente à superfície maquinada.

No entanto, a evidência não é conclusiva. Recentemente foram publicadas três revisões sistemáticas da literatura que investigaram o efeito das superfícies de implantes no desenvolvimento da doença peri-implantar tendo registado resultados contraditórios: Jordana e col. (2018) numa revisão sistemática incluindo 22 estudos sugeriu que as superfícies de implantes rugosas ou tratadas fossem consideradas como factores importantes relacionados com a doença peri-implantar; Rakic e col. (2018) numa revisão sistemática incluindo 29 estudos observou um efeito protetor das superfícies moderadamente rugosas relativamente à incidência de doença peri-implantar; Dreyer e col. (2018) realizaram uma revisão sistemática incluindo 57 estudos tendo declarado não existir evidência do efeito de risco da superfície do implante sobre a incidência de doença peri-implantar.

### 1.3.13 Características dos componentes protéticos

Os componentes (pilar, parafuso do pilar, coroa/prótese) como partes integrantes de uma reabilitação implanto-suportada, possuem o potencial de se tornarem indicadores de risco para a doença peri-implantar influenciando a biomecânica (Uribe e col. 2004).

A altura dos pilares foi identificada como um indicador de risco para a perda óssea. Num estudo com uma amostra de 128 pacientes e 308 implantes e um seguimento de 18 meses, os implantes com pilares inferiores a 2 mm exibiram uma diferença significativa na perda óssea comparativamente aos implantes com pilares de altura superior a 2 mm (Galindo Moreno e col. 2014). Vervaeke e col. (2014) num estudo de seguimento para avaliar a influência da espessura do tecido mucoso ao redor dos implantes registou perdas ósseas após um e dois anos de função significativamente superiores consoante a diminuição da altura dos pilares: pilares < 2 mm (1.17 mm e 1.23 mm), pilares de 2 mm (0.86 mm 1.03 mm), pilares de 3 mm (0.38 mm e 0.41 mm); diferenças que foram significativas no modelo multivariado quando controlados para a presença de placa bacteriana, hemorragia e profundidade à sondagem. Os autores deduziram que os implantes com pilares de menos de 2 mm de altura representavam implantes com menor espessura da mucosa.

Um estudo caso-controlo prévio para investigar a influência de variáveis relacionadas com as características da reconstrução na incidência da doença peri-implantar (prévio à construção do modelo de risco; De Araújo Nobre e Maló 2014) identificou o tipo de pilar (pilares de 17º de angulação comparativamente a pilares sem angulação) como indicador de risco para a doença peri-implantar. Uma possível explicação para o resultado poderá consistir no facto de os pilares angulados poderem estar associados a um aumento do *stress* da prótese e do osso marginal comparativamente aos pilares sem angulação. Apesar dos resultados significativos, os mesmos devem ser contextualizados na presença de outros potenciais indicadores de risco e factores confundentes em modelos multivariados.

### 1.3.14 Intervalos de manutenção

A importância de um protocolo de manutenção de implantes para as reabilitações implanto-suportadas é consensual na comunidade científica. Os objetivos imediatos prendem-se com a instituição de um regime preventivo eficaz; e que uma vez a doença seja diagnosticada, a intervenção possa ser efetuada no menor tempo possível (Grusovin e col. 2010). A manutenção é condição *sine qua non* para o sucesso a longo prazo dos implantes dentários, seja na forma preventiva ou no diagnóstico precoce, tendo vários estudos sublinhado essa importância (Yeung 2008; Schou 2008). Existem dois aspetos a ter em conta na manutenção de próteses implanto-suportadas: as consultas de manutenção profissionais e o programa de *recall*. Relativamente às consultas profissionais, vários estudos reportaram um impacto significativo na sobrevivência dos implantes (Gay e col. 2016), na incidência de doença peri-implantar (Costa e col. 2018) e nos parâmetros clínicos peri-implantares (menor profundidade à sondagem e menor índice de hemorragia; Roman-Torres e col. 2019) quando comparados com pacientes sem programa de manutenção.

Kourtis e col. (2004) colocaram o foco na necessidade de um programa de *recall* severo para os pacientes reabilitados com implantes. A literatura científica recente reflete a importância destas indicações: Bidra e col. (2016) efetuaram uma revisão sistemática para avaliar a evidência científica no *recall* e manutenção de pacientes com próteses implanto-suportadas tendo reportado que existe evidência científica robusta que os pacientes com este tipo de próteses necessitam de regimes de *recall* profissionais para toda a vida adaptados a cada paciente; uma conclusão igualmente reportada por Ramanauskaite e col. (2016) numa revisão sistemática da literatura incluindo sete estudos; Monje e col. (2016) investigaram o impacto da manutenção na prevenção da doença peri-implantar por intermédio de uma revisão sistemática e meta-análise de 10 ensaios clínicos tendo concluído que a restauração implanto-suportada não se pode esgotar na inserção do implante, sendo fundamental a implementação de um programa de manutenção com um *recall* mínimo de cinco a seis meses; Bidra e col. (2016) numa avaliação crítica dos resultados de duas revisões sistemáticas com o objetivo de criar normas de orientação clínica para pacientes com restaurações dento- e implanto-suportadas reportaram um *recall* mínimo de 6 meses para pacientes com próteses

implanto-suportadas ou mais frequente no caso de categorizados como “em risco”, com um grau de recomendação “D” (diretamente baseados no grau de evidência IV-Consensus ou extrapolação de graus de evidência mais elevados- grau I, grau II, ou grau III). Resulta destas normas de orientação clínica que a indicação dos períodos de *recall* provêm de baixo grau de recomendação, sendo de grande importância a averiguação do impacto do período de *recall* tendo em conta o perfil de risco do paciente.

### 1.3.15 Bolsas peri-implantares

O aumento da profundidade à sondagem acima dos valores basais registados, apesar de por si só não possuir um valor diagnóstico absoluto (dada a necessidade de existência concomitante de perda óssea) deve ser visto como um sinal de doença peri-implantar (Mombelli e Lang 1994; Lang e col. 2004), sendo importante estabelecer o valor basal inicial na conexão da prótese de forma a permitir a comparabilidade futura (Salvi e Lang 2004). Ainda assim o aumento da profundidade à sondagem constitui a principal manifestação clínica da atividade da doença sendo altamente sensível em termos diagnósticos (Chen e Darby 2003), dado que do ponto de vista microbiológico, o aumento da profundidade à sondagem facilita a colonização de bactérias gram negativas (Quirynen e col. 2002) que constituem o mecanismo biológico de indução da doença peri-implantar. Estes resultados são suportados na literatura internacional, a qual associa o aumento da profundidade à sondagem (superior a 4 mm) e a concomitante perda óssea com a prevalência de doença peri-implantar (Jovanovic 1994; Mombelli e Lang 1994; Lang e col. 2004).

Apesar de ser útil como teste diagnóstico da doença peri-implantar, o aumento da profundidade à sondagem possui um valor muito fraco como indicador de risco (estudado em pacientes saudáveis) dado que na esmagadora maioria das vezes o mesmo é indicativo de presença da doença. No entanto, o valor da profundidade à sondagem poderá constituir um potencial indicador de prognóstico da doença peri-implantar (estudado em pacientes com a doença). Estudos de prognóstico para o tratamento cirúrgico de implantes (de Waal e col. 2015; Koldslad e col. 2018) registaram o aumento da profundidade à sondagem (6.5 mm e acima de 8 mm, respetivamente) como indicador de prognóstico na doença peri-implantar: de Waal e col. (2015) incluíram a variável 6.5 mm de profundidade à sondagem como indicador de prognóstico na análise univariada (*odds ratio* = 1.73; *p* = 0.003), não permanecendo significativa na análise multivariada após o controlo para a presença de outras variáveis de interesse; ao passo que Koldslad e col. (2018) associaram a presença de bolsas > 8 mm como indicador de prognóstico.

## **1.4 Modelação estatística da doença peri-implantar – Importância de uma aproximação epidemiológica no estudo da doença peri-implantar**

O primeiro artigo científico intitulado *“Peri-implant pathology: The prevalence(s) of the condition, the risk model(s) of the condition.”* diz respeito à importância da modelação estatística no estudo da doença peri-implantar.

No que respeita ao estudo da doença peri-implantar, sugere-se uma aproximação epidemiológica na definição e causalidade da doença peri-implantar: Em primeiro lugar, a consideração da doença peri-implantar como doença crónica; em segundo lugar, que de acordo com a evidência epidemiológica contemporânea, a mesma poderia ser modelada por intermédio de um mecanismo de componentes causais o qual considera a possibilidade de a doença ser provocada por mais de um mecanismo causal; e em terceiro lugar, que cada mecanismo causal necessita de uma ação conjunta de vários componentes causais (factores de risco) não-necessários (cuja ausência não significa a não ocorrência da doença) e não-suficientes (cuja presença por si só não é suficiente para causar a doença, necessitando da presença de outros factores simultaneamente).

Esta teoria foi testada numa amostra de 1275 pacientes, resultando num modelo de risco obtido por intermédio de análise multivariada com uma precisão de 94.3% (sensibilidade: 76.1%; especificidade 98.8%) incorporando oito variáveis e uma interação: história de periodontite, placa bacteriana, hemorragia, nível ósseo localizado no terço médio do implante, desajuste de componentes protéticos, tipo de material utilizado na restauração, a proximidade de outras peças dentárias aos implantes, hábitos tabágicos e a interação entre a presença de placa bacteriana e a proximidade de outras peças dentárias aos implantes. No artigo são apresentados modelos alternativos com uma avaliação e discussão das métricas epidemiológicas utilizadas para comparar os modelos (sensibilidade, especificidade, precisão, razão de verosimilhança dos positivos e negativos) que demonstram a importância da integração de ferramentas estatísticas e epidemiológicas na gestão clínica contemporânea da doença peri-implantar.

O papel do candidato na obtenção dos resultados consistiu na execução de todas as etapas desde o planeamento, recolha de dados, análise estatística, escrita e submissão a publicação, sob supervisão do Orientador.

Este artigo foi submetido à revista *Muskuloskeletal Regeneration* e encontra-se publicado em versão definitiva desde o ano 2016.

Apresenta-se de seguida a versão definitiva do artigo, sendo que a versão publicada do mesmo se encontra disponível para consulta na versão *facsimile* em anexo (Anexo I).

# Peri-implant pathology: The prevalence(s) of the condition, the risk model(s) of the condition.

Miguel de Araújo Nobre, RDH, MSc Epi;<sup>1,2</sup> António Mano Azul, MD;<sup>2</sup> Evangelista Rocha, MD,<sup>1</sup> PhD; Paulo Maló, DDS, PhD;<sup>3</sup> Francisco Salvado, MD, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, University of Lisbon; Avenida Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal

<sup>2</sup> CIMO Lisbon; Rua da Beneficência, 227 A, 1600-019, Lisboa, Portugal

<sup>3</sup> Malo Clinic Lisbon; Avenida dos Combatentes, 43, piso 11, 1600-042 Lisboa, Portugal

Correspondance: Miguel de Araújo Nobre

Address: Avenida dos Combatentes, 43, piso 11, 1600-042 Lisboa, Portugal

e-mail: [mignobre@gmail.com](mailto:mignobre@gmail.com)

## ABSTRACT

Dental implants long term success rely on the establishment of a stable condition. This stability may be negatively influenced by the coexistence of peri-implant pathology, provoking loss of the supporting bone tissue around the implant.

A large range in the prevalence of this condition is observed when analyzing different reports in the literature given the different definitions for peri-implant pathology. The background for this investigation was the assumption that peri-implant pathology is a group of multifactorial situations with several potential non-sufficient, non-necessary causes and the absence of risk models to aid the decision process in the maintenance of implant supported restorations. We explored these important aspects and investigated potential risk factors and statistical models for peri-implant pathology based on a model of sufficient and component causes. We found that biological and biomechanical factors can be involved as causal mechanisms of peri-implant pathology. Our study established three different statistical models based on binary conditional regression analysis, with the representative model presenting high sensitivity, specificity and accuracy, providing high positive and negative likelihood ratios. This model will represent a valid tool for the clinician in the maintenance of implant-supported fixed prosthetic rehabilitations.

## KEY WORDS

Peri-implant pathology, bone loss, statistical modeling, risk, dental implants

## RESEARCH HIGHLIGHT

“Peri-implantitis” was defined in 1984 as "the term for inflammatory reactions with loss of supporting bone tissue surrounding the implant in function".<sup>[1]</sup> It is considered to be the major cause of dental implant failure after the completion of osseointegration.<sup>[2]</sup>

Two distinct pathways were first described, classical and retrograde, with the involvement of biological and biomechanical derived factors in its etiopathogenesis:<sup>[3-5]</sup> In the classical pathway a purely infection-driven mechanism with bacterial plaque accumulation was the major risk factor, producing an inflammatory mediated response that could lead to the breakdown of the peri-implant complex, with implant failure;<sup>[3,4]</sup> a retrograde pathway (from the bone to the soft tissue) was suggested to be associated with overload and occlusal factors.<sup>[5]</sup>

There is no consensus around, the term “peri-implantitis”, classical pathogenic mechanisms and their respective causes.

A recent editorial by Zarb et al.<sup>[6]</sup> highlighted the criticism of the use of the term “peri-implantitis” since it implied a disease process similar to periodontitis, emphasizing that the vacuum created by the incomplete understanding of the implant-host should not be filled with the reasonably coherent understanding of the tooth-host interface. This suggestion for separating periodontitis and peri-implant pathology was proposed at least one decade ago,<sup>[7]</sup> and was recently supported by genetic investigations.<sup>[8,9]</sup> Furthermore, the classical pathogenesis mechanisms for peri-implant pathology have been recently challenged, with the proposal of different concepts for marginal bone loss that include the theory of foreign body reaction to dental implant treatment (a rejection mechanism from immunological origin),<sup>[10,11]</sup> or the theory of the influence of the clinicians responsible for the rehabilitation (both surgical and prosthodontic).<sup>[12]</sup> Moreover, it is subject of debate which factors contribute to peri-implant pathology.

The prevalence of peri-implant pathology is reported in the literature with a range between a low prevalence of 5% and up to a prevalence as high as 56%.<sup>[13-19]</sup> The

reason for these different figures concerns the different definitions used for classification, making it difficult to compare between studies and therefore reinforcing the need for more studies and consensus on this subject.

Whether other possible risk factors could play a role in the pathogenesis of peri-implant pathology needs to be investigated. This was the background for the epidemiological approach in the investigation of risk factors for peri-implant pathology, based on a model of sufficient and component causes suggested by Rothman and Greenland:<sup>[20]</sup> This approach considers that the disease or condition could be the result of more than one causal mechanism, with each causal mechanism composed by several component causes. Our data reflected this approach, with peri-implant pathology considered as a group of multifactorial situations with several potential non-sufficient, non-necessary causes i.e., the incidence depends on the interaction of multiple factors.<sup>[21]</sup>

The data for the investigation of potential risk factors and the development of the risk models for peri-implant pathology was retrieved from a sample of 1275 patients using a case-control study design, and using binary logistic regression.

The rationale for creating more than one model was based on the proposed outcome of using predictive models for peri-implant pathology and considering the statistical limitations of inserting too many variables in a single model, yielding a statistical bias.<sup>[22]</sup>

The first model (Model 1) represented a simpler model with six variables; the second model allowed the discrimination between the type of implant surface (machined or anodically oxidized) and higher specificity (Model 2 with 8 variables and 1 interaction); while the third model had a higher sensitivity and overall balanced accuracy (Model 3 with 8 variables and 1 interaction) and was chosen as representative (Table 1).<sup>[21]</sup>

Common to the three models, the predictors for peri-implant pathology were history of periodontitis, lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint, bacterial plaque, and bone level; common to Models 1 and 3, the predictor bleeding; common to Models 2 and 3, the predictors type of material used in the prosthesis, proximity of the implant to other teeth or implants, and the interaction between bacterial plaque and proximity of the implant to other teeth or implants; and only included in one of the models, the predictor machined implant surface (Model 2).

Our study established peri-implant pathology as a group of multifactorial situations caused by more than one mechanism, with each sufficient cause (enough for peri-implant pathology to manifest itself clinically) being composed of different component causes. This fact is illustrated by the analysis of the 10 most prevalent sufficient causes identified in our data using the variables retrieved from our model (Figure 1), suggesting different combinations of component causes in each sufficient cause, representing 77 patients of our sample.

The model yielded high sensitivity and specificity. Sensitivity and specificity are important parameters in clinical epidemiology to allow evaluating a clinical test, as they are independent of the population of interest subjected to the test and not influenced by the prevalence of the disease.<sup>[23]</sup> Sensitivity refers to the ability of the test or procedure to correctly identify those patients with the disease, while specificity refers to the ability of the test or procedure to correctly identify those patients without the disease.<sup>[24]</sup> Considering any given clinical test, the ideal situation would be to have 100% sensitivity (identifying all diseased patients) and 100% specificity (identifying all disease free patients), although the situation is unrealistic, and usually to a higher sensitive test corresponds a lower specificity.<sup>[24]</sup> Sensitivity and specificity cannot be used to estimate the probability of disease in an individual patient. Nevertheless, the likelihood ratio (LR)<sup>[24]</sup> provides clinical information about the number of times a patient with the disease is more (positive) or less (negative) likely to have the result when compared to a patient without the disease.<sup>[24]</sup> The three models rendered different LR+ and LR- values. Considering the LR+ at the optimum cut-off point, a patient with peri-implant pathology was 9.31 times (Model 1), 9.87 times (Model 2) and 9.69 times (Model 3) more likely to have a positive test compared to a patient without peri-implant pathology; while considering the LR- at the same cut-off point, patients without peri-implant pathology were about 5.95 times (Model 1), 7.46 times (Model 2) and 7.75 times (Model 3) more likely to have a negative test than individuals with peri-implant pathology.

In summary (Figure 1), peri-implant pathology is characterized by multifactorial situations. Our data demonstrate that peri-implant pathology may be influenced by several risk factors following a model of sufficient and component causes.<sup>[20]</sup> This

renders that different models can be created to modulate peri-implant pathology given the potential different combinations of risk factors in different populations. We are currently investigating the process of updating and strengthening the model while transforming the complex statistical regression calculations into risk scores that could represent a valid tool to aid the clinician in the decision process when maintaining implant supported rehabilitations.

## REFERENCES

1. Albrektsson T. Consensus report of session IV. In: LANG NP, ed. Proceedings of the First European Workshop on Periodontology. London, UK: Quintessence, 1984; 365–369.
2. Kourtis SG, Sotiriadou S, Voliotis S, Challas A. Private practice results of dental implants. Part I: survival and evaluation of risk factors–Part II: surgical and prosthetic complications. *Implant Dent* 2004; 13: 373–385.
3. Andreiotelli M, Koutayas SO, Madianos PN, Strub JR. Relationship between interleukin-1 genotype and peri-implantitis: a literature review. *Quintessence Int* 2008; 39:289-298.
4. Serino G, Strom C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20:169-74.
5. Meffert RM. Research in implantology at Louisiana State University School of Dentistry. *Int J Oral Implantol* 1990; 6:15-21.
6. Zarb G, Koka S, Albrektsson T. Hyperbole, clinical dissonance, and scratching the surface: complication or disease? *Int J Prosthodont* 2013; 26:311.
7. De Araújo Nobre M, Capelas C, Alves A, Almeida T, Carvalho R, Antunes E, et al. Non-surgical treatment of peri-implant pathology. *Int J Dent Hyg* 2006; 4:84-90.
8. Becker ST, Beck-Broichsitter BE, Graetz C, DeOrfer CE, Wiltfang J, Heasler R. Peri-implantitis versus periodontitis: functional differences indicated by transcriptome profiling. *Clin Implant Dent Relat Res* 2014; 16:401–411.

9. Carcuac O, Berglundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontal lesions. *J Dent Res* 2014; 93:1083–1088.
10. Albrektsson T, Dahlin C, Jemt T, Sennerby L, Turri A, Wenneberg A. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clin Implant Dent Relat Res* 2014; 16:155–165.
11. Trindade R, Albrektsson T, Tengvall P, Wenneberg A. Foreign body reaction to biomaterials: on mechanisms for buildup and breakdown of osseointegration. *Clin Implant Dent Relat Res* 2016; 18:192-203. doi:10.1111/cid.12274. Epub 2014 Sep 25.
12. Qian J, Wenneberg A, Albrektsson T. Reasons for marginal bone loss around oral implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012; 14:792–807.
13. Klinge B, Meyle J; Working group 2. Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23:108S–110S.
14. Mombelli A, Lang NP. The diagnosis and treatment of periimplantitis. *Periodontol* 2000 1998; 17:63–76.
15. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* 2008; 35:286S–291S.
16. Albrektsson T, Buser D, Chen ST, Cochran D, DeBruyn H, Jemt T, et al. Statements from the Estepona consensus meeting on peri-implantitis, February 2-4, 2012. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012; 14:781–782.

17. Cecchinato D, Parpaiola A, Lindhe J. Mucosal inflammation and incidence of crestal bone loss among implant patients: a 10-year study. *Clin Oral Implants Res* 2014; 25:791–796.
18. Atieh MA, Alsabeeha NH, Faggion CM Jr, Duncan WJ. The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2013; 84:1586–1598.
19. Froun SJ, Rosen PS. A proposed classification for peri-implantitis. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012; 32:533–540.
20. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health* 2005; 95:S144-S150.
21. de Araújo Nobre M, Mano Azul A, Rocha E, Maló P. Risk factors of peri-implant pathology. *Eur J Oral Sci* 2015; 123:131-139. doi: 10.1111/eos.12185. Epub 2015 Apr 20.
22. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1373-1379.
23. Lalkhen AG, McCluskey A. Clinical tests: sensitivity and specificity. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2008; 8:221-223.
24. Pretty IA, Maupomé G. A closer look at diagnosis in clinical dental practice: part 1. Reliability, validity, specificity and sensitivity of diagnostic procedures. *J Can Dent Assoc* 2004; 70:251-255.

25. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatr* 2007; 96:487-491. Epub 2007 Feb 14.

FIGURES

## Ten sufficient causes for peri-implant pathology

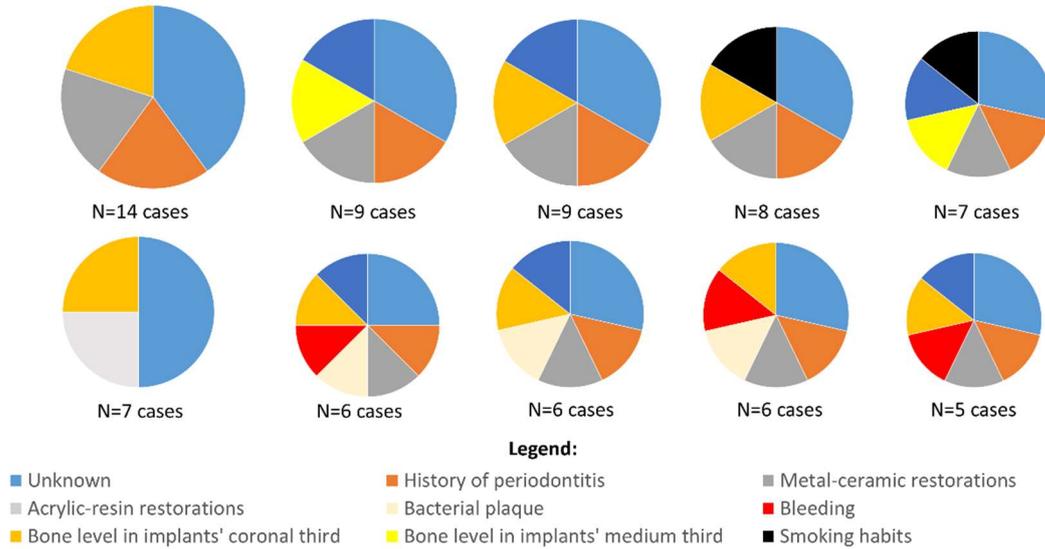


Figure 1. The 10 most prevalent sufficient causes identified in our data, with each sufficient cause (enough for peri-implant pathology to manifest itself clinically) being composed of different component causes retrieved from our risk model.

## TABLES

Table 1. Statistical measures of performance for the three models: positive and negative likelihood ratios according to the sensitivity and specificity of the three models at the optimum cut-off values.

Models	Cut-off value	Sensitivity	Specificity	Balanced Accuracy	Likelihood	Likelihood
				$\frac{Sensitivity + Specificity}{2}$	Ratio <sup>+</sup> $\frac{Sensitivity}{1 - Specificity}$	Ratio <sup>-</sup> $\frac{1 - Sensitivity}{Specificity}$
1	Optimum (0.33)	0.847	0.909	0.878	9.31	0.168
2	Optimum (0.30)	0.878	0.911	0.895	9.87	0.134
3	Optimum (0.31)	0.882	0.909	0.896	9.69	0.129
<p>- Model 1: History of Periodontitis; lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint, bacterial plaque, bone level, smoking habits, bleeding.</p> <p>- Model 2: History of Periodontitis; lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint, bacterial plaque, bone level, smoking habits, type of material used for restoration, machined implant surface , proximity of other teeth or implants, Interaction between bacterial plaque and proximity of other teeth or implants.</p> <p>- Model 3: History of Periodontitis; lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint, bacterial plaque, bone level, smoking habits, bleeding, type of material used for restoration, proximity of other teeth or implants, Interaction: bacterial plaque and proximity of other teeth or implants.</p>						

## 1.5 Tratamento dos implantes com doença peri-implantar

Uma vez que se desencadeie a incidência da doença peri-implantar é indispensável que se proceda ao tratamento da mesma dado que se for deixada sem tratamento é muito provável que provoque a perda do implante (Esposito e col. 1999). Têm sido sugeridas diferentes estratégias para gerir a patologia peri-implantar, contudo não é claro quais as mais eficientes (Esposito e col. 1990).

Considerando o tratamento não cirúrgico, ensaios clínicos publicados anteriormente avaliaram a eficácia e eficiência de antibióticos tópicos (doxiciclina, atridox) como coadjuvantes da remoção de depósitos manual em pacientes com implantes afetados de forma severa por doença peri-implantar com perdas ósseas acima de 50% do comprimento do implante na avaliação basal. Os resultados demonstraram diferenças significativas após 4 meses na profundidade à sondagem e no nível de inserção clínico, com diferenças de 0.61 mm, e 0.59mm, respetivamente, em comparação com a remoção de depósitos manual exclusiva (Buchter e col. 2004). Apesar dos resultados gerais positivos, os mesmos foram clinicamente difíceis de se observarem, assim como o seguimento limitado a 4 meses demasiado curto para providenciar indicações úteis dos resultados das intervenções.

Existem 2 ensaios clínicos sobre o tratamento não cirúrgico da patologia peri-implantar utilizando a irrigação com gel de clorhexidina numa concentração de 0.2% como coadjuvante da remoção mecânica de depósitos em bolsas peri-implantares (De Araújo Nobre e col. 2006, 2008) tendo os autores registado melhorias ao nível dos parâmetros clínicos peri-implantares em cerca de 80 a 89% dos pacientes, nomeadamente a redução de bolsas peri-implantares para 4 mm e uma melhoria dos níveis de inserção clínicos, do índice de placa bacteriana e do índice de hemorragia, tendo-se mantido estáveis no ano seguinte à intervenção terapêutica.

Várias intervenções (muitas vezes combinadas) têm sido sugeridas para o seu tratamento incluindo: (a) destarização mecânica, (b) terapêutica farmacológica (irrigação com clorhexidina sub-gengival, antibióticos locais ou sistémicos); (c) procedimentos cirúrgicos incluindo: limpeza cirúrgica com abertura de retalho e (1) remoção bactérias (usando o laser); (2) implantoplastia (para diminuir rugosidades

superficiais) e remoção de estruturas do implante não suportadas que facilitam a acumulação de placa bacteriana; (3) “descontaminação” da superfície do implante usando vários agentes químicos ou laser (Esposito e col. 2012). Após o objetivo primário da intervenção cirúrgica se concretizar, isto é, a superfície do implante se encontrar livre de bactérias, poderá ser necessário corrigir as condições anatômicas de forma a melhorar o controle da placa bacteriana e eliminar o ambiente favorável às bactérias anaeróbias (eliminação de bolsas peri-implantares patológicas). Isto poderá ser obtido tanto com procedimentos dissecativos ou em alternativa, com procedimentos de regeneração óssea (incluindo regeneração óssea assistida/ guiada autóloga ou por enxertos alogénicos, etc.) (Esposito e col. 2012). Recentemente foram publicados vários estudos sobre alternativas de tratamento cirúrgicas da doença peri-implantar. Um ensaio clínico avaliou a intervenção de 100 pacientes com doença peri-implantar avançada por intermédio de intervenção cirúrgica exclusiva ou coadjuvada por antibióticos, agentes antissépticos para descontaminação da superfície dos implantes ou ambos (Carcuac e col. 2017). Após três anos de seguimento, os autores registaram uma redução média de 2.7 mm na profundidade à sondagem, uma redução de 40% na hemorragia à sondagem/supuração, e 0.04 mm de perda óssea média durante o seguimento, tendo concluído que a terapia foi eficaz mas no entanto dependente das características da superfície do implante e com um efeito não sustentável a 3 anos da utilização de antibióticos (Carcuac e col. 2017). Bianchini e col. (2019) avaliaram a eficácia de um tratamento cirúrgico a implantes com doença peri-implantar composto por terapia resetiva e implantoplastia; tendo reportado uma resolução completa da doença em 83% dos 32 pacientes tratados após um seguimento médio de 3.4 anos.

Apesar da existência destes estudos recentes, o estado da arte relativamente ao tratamento cirúrgico da doença peri-implantar ainda é controverso. Uma revisão sistemática e meta-análise incluindo 18 estudos avaliou os resultados de tratamentos cirúrgicos regenerativos da doença peri-implantar tendo concluído que apesar das melhorias clínicas evidenciadas em alguns estudos, existe falta de evidência científica no que respeita à terapia regenerativa comparativamente à terapia não regenerativa (Daugela e col. 2016). É de salientar que a falta de evidência forte do tratamento eficaz da doença peri-implantar, situação que poderá levar a uma interpretação errónea de que os

tratamentos atuais poderão não ser efetivos. No entanto, uma das limitações na avaliação dos resultados destes tratamentos prende-se com o período após a intervenção: Heitz-Mayfield and col. (2018) avaliaram os resultados da terapia de suporte após o tratamento cirúrgico da doença peri-implantar, tendo registado sucesso em cerca de 79% após um ano, 75% após três anos e 63% dos pacientes após cinco anos com apenas 43% dos implantes a atingir a resolução completa da doença aos cinco anos.

Contudo hoje não sabemos quais intervenções são mais eficazes e para as intervenções com graus similares não sabemos quais possuem menos efeitos secundários e quais poderão ser mais fáceis e/ou mais baratas de utilizar.

## 1.6 Prognóstico dos implantes com doença peri-implantar

O prognóstico dos implantes com doença peri-implantar é relativamente imprevisível (Ferreira e col. 2018). No entanto, a inexistência de factores de prognóstico torna complicada a gestão da doença assim como da escolha da opção correta para o seu tratamento. Conforme descrito no último sub-capítulo, nos últimos anos têm sido publicados vários estudos sobre as possíveis abordagens terapêuticas da doença peri-implantar, assim como estudos de eficácia sobre os mesmos. De entre os estudos de avaliação da eficácia destacam-se dois estudos de seguimento de casos de tratamento cirúrgico da doença peri-implantar que procuraram isolar factores que pudessem ser indicativos de um melhor desfecho. Charalampakis e col. (2011) efetuaram um estudo retrospectivo com 245 pacientes com doença peri-implantar tratada cirurgicamente e com um seguimento entre 9 meses e 13 anos. Neste estudo, os autores recorreram a um modelo de regressão logística na tentativa de investigar potenciais indicadores de risco, tendo registado uma associação significativa para o estadió de desenvolvimento da doença na altura do diagnóstico quando controlado para a presença de outras variáveis de interesse não significativas no modelo (nomeadamente, idade, tabaco, número de implantes, severidade da doença, tratamento não cirúrgico, tratamento cirúrgico sem antibioterapia coadjuvante, tratamento cirúrgico com antibioterapia coadjuvante, reposicionamento apical do retalho sem antibioterapia coadjuvante, reposicionamento apical do retalho com antibioterapia coadjuvante, cirurgia reconstrutiva sem antibioterapia coadjuvante, cirurgia reconstrutiva com antibioterapia coadjuvante e severidade da doença).

Mais recentemente, de Waal e col. (2016) efetuaram uma investigação retrospectiva de uma base de dados relativa a dois ensaios clínicos de tratamento cirúrgico, tendo seguido de 72 pacientes e 185 implantes durante um ano após a cirurgia. Numa primeira análise multivariada à totalidade da amostra, os autores reportaram associações significativas entre o fracasso do tratamento e as variáveis: ordem de inclusão no estudo e média de perda óssea (média de 4.0 mm) quando controladas para outras variáveis de interesse não significativas no modelo (tabaco, máxima profundidade à sondagem com uma média de 6.5 mm, presença de placa bacteriana após a cirurgia, média percentual de placa bacteriana  $\geq 25\%$ , comprimento do implante  $\geq 13$  mm e superfície dos implantes) (de Waal e col. 2016). A partir de uma análise *ad hoc* apenas ao segundo ensaio clínico (43

pacientes e 107 implantes), os autores reportaram a associação significativa entre o desfecho e as variáveis “média de perda óssea” (média de 4.1 mm) e tabaco quando controladas para outras variáveis de interesse não significativas no modelo: profundidade à sondagem máxima (média de 6 mm) e presença de placa bacteriana após a cirurgia (de Waal e col. 2016).

Da análise da literatura verificamos a necessidade de mais estudos na área do risco e prognóstico de implantes dentários no contexto da doença peri-implantar.

## Referências

- Foundation for Oral Rehabilitation (2015). A brief history of dental implants: Egyptians. Disponível em: <https://www.for.org/en/resources/infographics/brief-history-dental-implants> [Acedido em 6 de abril 2019].
- Foundation for Oral Rehabilitation (2015). A brief history of dental implants: Mayans. Disponível em: <https://www.for.org/en/resources/infographics/brief-history-dental-implants> [Acedido em 6 de abril 2019].
- Adams PB. Anchoring means for false teeth. US Patent 2,112,007; 1938. 9.
- Wikipedia (2012). Branemark's initial radiograph. Disponível em: [https://en.wikipedia.org/wiki/Per-Ingvar\\_Brånemark](https://en.wikipedia.org/wiki/Per-Ingvar_Brånemark) [Acedido em 6 de abril 2019].
- Love F (2014). Two men make history together: Brånemark's osseointegrated implants first changed Gösta Larsson's life – then millions more. Disponível em: <https://www.nobelbiocare.com/blog/news/two-men-make-history-together> [Acedido em 6 de abril 2019]
- Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scan J Plast Reconstr Surg* 1977;16:1-132.
- Jokstad A. The Toronto Osseointegration Conference Revisited: An interview with Dr. Asbjorn Jokstad. *Osseointegration* 2008;7-9.
- Papaspyridakos P, Chen CJ, Chuang SK, Weber HP. Implant loading protocols for edentulous patients with fixed prostheses: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29:S256-S270.
- Fortin Y, Sullivan RM, Rangert BR. The Marius implant bridge: surgical and prosthetic rehabilitation for the completely edentulous upper jaw with moderate to severe resorption: a 5-year retrospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2002;4:69-77.
- Ekelund JA, Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. Implant treatment in the edentulous mandible: a prospective study on Branemark system implants over more than 20 years. *Int J Prosthodont* 2003;16:602-608.
- Tarnow DP, Emtiaz S, Classi A. Immediate loading of threaded implants at stage 1 surgery in edentulous arches: ten consecutive case reports with 1- to 5-year data. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:319-324.
- Olsson M, Urde G, Andersen JB, Sennerby L. Early loading of maxillary fixed cross-arch dental prostheses supported by six or eight oxidized titanium implants: results after 1 year of loading, case series. *Clin Implant Dent Relat Res* 2003;5:S81-S87.

- Testori T, Meltzer A, Del Fabbro M, Zuffetti F, Troiano M, Francetti L, et al. Immediate occlusal loading of Osseotite implants in the lower edentulous jaw. A multicenter prospective study. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:278-284.
- Astrand P, Ahlqvist J, Gunne J, Nilson H. Implant treatment of patients with edentulous jaws: a 20-year follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res* 2008;10:207-217.
- Ericsson I, Nilson H, Lindh T, Nilner K, Randow K. Immediate functional loading of Branemark single tooth implants. An 18 months' clinical pilot follow-up study. *Clin Oral Implants Res* 2000;11:26-33.
- Wolfinger GJ, Balshi TJ, Rangert B. Immediate functional loading of Branemark system implants in edentulous mandibles: clinical report of the results of developmental and simplified protocols. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:250-257.
- Maló P, de Araújo Nobre M, Lopes A, Ferro A, Botto J. The All-on-4 treatment concept for the rehabilitation of the completely edentulous mandible: A longitudinal study with 10 to 18 years of follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res* 2019 Mar 28. doi: 10.1111/cid.12769.
- Schrott A, Riggi-Heiniger M, Maruo K, Gallucci GO. Implant loading protocols for partially edentulous patients with extended edentulous sites--a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29:S239-S255.
- Gallucci GO, Hamilton A, Zhou W, Buser D, Chen S. Implant placement and loading protocols in partially edentulous patients: A systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2018;29:S106-S134.
- Huynh-Ba G, Oates TW, Williams MAH. Immediate loading vs. early/conventional loading of immediately placed implants in partially edentulous patients from the patients' perspective: A systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2018;29:S255-S269.
- Sakka S, Baroudi K, Nassani MZ. Factors associated with early and late failure of dental implants. *J Investig Clin Dent* 2012;3:258-61.
- Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci* 1998;106:721-764.
- Albrektsson T IF. Consensus report of session IV. In: Lang NP KT (ed). *Proceedings of the First European Workshop on Periodontology*. London: Quintessence, 1994:365-369.
- Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Periodontol* 2018;89:S267-S290.

- Pontoriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP. Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res* 1994;5:254-259.
- Mombelli A. In vitro models of biological responses to implant microbiological models. *Adv Dent Res* 1999;13:67-72.
- Meffert RM. Research in implantology at Louisiana State University School of Dentistry. *Int J Oral Implantol* 1990;6:15-21.
- Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci* 1998;106:527-551.
- Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* 2008;35:286-291.
- Jung RE, Pjetursson BE, Glauser R, Zembic A, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:119-130.
- de Araújo Nobre M, Maló P. Prevalence of periodontitis, dental caries, and peri-implant pathology and their relation with systemic status and smoking habits: Results of an open-cohort study with 22009 patients in a private rehabilitation center. *J Dent* 2017;67:36-42.
- Lee CT, Huang YW, Zhu L, Weltman R. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2017;62:1-12.
- Lang NP; Tonetti MS; Bragger U; Hammerle CH. Clinical trials on therapies for peri-implant infections. *Ann Periodontol* 1997;2:343-356.
- Andreiotelli M, Koutayas SO, Madianos PN, Strub JR. Relationship between interleukin-1 genotype and peri-implantitis: a literature review. *Quintessence Int* 2008;39:289-298.
- Yeung SC. Biological basis for soft tissue management in Implant Dent. *Aust Dent J* 2008;53:S39-S42.
- Mombelli A, van Oosten MA, Schurch E, Jr., Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol* 1987;2:145-151.
- Mombelli A, Lang NP. Microbial aspects of Implant Dent. *Periodontol* 2000 1994;4:74-80.
- Tonetti MS, Schmid J. Pathogenesis of implant failures. *Periodontol* 2000 1994;4:127-138.
- Romeo E, Ghisolfi M, Carmagnola D. Peri-implant diseases. A systematic review of the literature. *Minerva Stomatologica* 2004;53:215-230.

- Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol 2000* 2010;53:167-181.
- Albrektsson T, Dahlin C, Jemt T, Sennerby L, Turri A, Wennerberg A. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clin Implant Dent Relat Res* 2014;16:155-65.
- Trindade R, Albrektsson T, Tengvall P, Wennerberg A. Foreign Body Reaction to Biomaterials: On Mechanisms for Buildup and Breakdown of Osseointegration. *Clin Implant Dent Relat Res* 2016 ;18:192-203.
- Qian J, Wennerberg A, Albrektsson T. Reasons for marginal bone loss around oral implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012;14:792-807.
- Becker ST, Beck-Broichsitter BE, Graetz C, Dörfer CE, Wiltfang J, Häsler R. Peri-implantitis versus periodontitis: functional differences indicated by transcriptome profiling. *Clin Implant Dent Relat Res* 2014;16:401-411.
- Carcuac O, Berglundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *J Dent Res* 2014;93:1083-1088.
- de Araújo Nobre M, Mano Azul A, Rocha E, Maló P. Risk factors of peri-implant pathology. *Eur J Oral Sci* 2015;123:131-139.
- Grötz KA, Wahlmann UW, Krummenauer F, Wegener J, al-Nawas B, Kuffner HD, Wagner W. [Prognosis and prognostic factors of endosseous implants in the irradiated jaw]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1999;3:S117-S124.
- Alissa R, Oliver RJ. Influence of prognostic risk indicators on osseointegrated dental implant failure: a matched case-control analysis. *J Oral Implantol* 2012;3851-3861.
- Rammelsberg P, Bernhart G, Lorenzo Bermejo J, Schmitter M, Schwarz S. Prognosis of implants and abutment teeth under combined tooth-implant-supported and solely implant-supported double-crown-retained removable dental prostheses. *Clin Oral Implants Res* 2014;25:813-818.
- Heitz-Mayfield LJ, Aaboe M, Araujo M, Carrión JB, Cavalcanti R, Cionca N, Cochran D, Darby I, Funakoshi E, Gierthmuehlen PC, Hashim D, Jahangiri L, Kwon Y, Lambert F, Layton DM, Lorenzana ER, McKenna G, Mombelli A, Müller F, Rocuzzo M, Salvi GE, Schimmel M, Srinivasan M, Tomasi C, Yeo A. Group 4 ITI Consensus Report: Risks and biologic complications associated with implant dentistry. *Clin Oral Implants Res* 2018;29:S351-S358.
- Marrone A, Lasserre J, Bercy P, Brex MC. Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clin Oral Implants Res* 2013;24:934-940.
- Konstantinidis IK, Kotsakis GA, Gerdes S, Walter MH. Cross-sectional study on the prevalence and risk indicators of peri-implant diseases. *Eur J Oral Implantol* 2015;8:75-88.

- Poli PP, Beretta M, Grossi GB, Maiorana C. Risk indicators related to peri-implant disease: an observational retrospective cohort study. *J Periodontal Implant Sci* 2016;46:266-276.
- Guobis Z, Pacauskiene I, Astramskaite I. General Diseases Influence on Peri-Implantitis Development: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res* 2016;7:e5. eCollection 2016 Jul-Sep.
- Meffert RM. Periodontitis vs. peri-implantitis: the same disease? The same treatment? *Crit Rev Oral Biol Med* 1996;7:278-291.
- Mombelli A, Marxer M, Gaberthuel T, Grunder U, Lang NP. The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1995;22:124-130.
- Papaioannou W, Quirynen M, Nys M, van Steenberghe D. The effect of periodontal parameters on the subgingival microbiota around implants. *Clin Oral Implants Res* 1995;6:197-204.
- Ellegaard B, Baelum V, Karring T. Implant therapy in periodontally compromised patients. *Clin Oral Implants Res* 1997;8:180-188.
- Brocard D, Barthet P, Baysse E, Duffort JF, Eller P, Justumus P, et al. A multicenter report on 1,022 consecutively placed ITI implants: a 7-year longitudinal study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:691-700.
- Karoussis IK, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Bragger U, Hammerle CH, Lang NP. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:329-339.
- Hammerle CH, Glauser R. Clinical evaluation of dental implant treatment. *Periodontol* 2000 2004;34:230-239.
- Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol* 2008;35:292-304.
- Dalago HR, Schuldt Filho G, Rodrigues MA, Renvert S, Bianchini MA. Risk indicators for Peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants. *Clin Oral Implants Res* 2017;28:144-150.
- Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Periodontitis, implant loss and peri-implantitis. A meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2015;26:e8-e16.
- Sham AS, Cheung LK, Jin LJ, Corbet EF. The effects of tobacco use on oral health. *Hong Kong Med J* 2003;9:271-277.
- Alfadda SA. Current Evidence on Dental Implants Outcomes in Smokers and Nonsmokers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Implantol* 2018;44:390-399.
- Genco RJ, Genco FD. Common risk factors in the management of periodontal and associated systemic diseases: the dental setting and interprofessional collaboration. *J Evid Based Dent Pract* 2014;14:S4-S16.

- Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10-year follow-up study. *J Dent Res* 1997;76:1667-1674.
- Dreyer H, Grischke J, Tiede C, Eberhard J, Schweitzer A, Toikkanen SE, Glöckner S, Krause G, Stiesch M. Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. *J Periodontol* 2018;53:657-681.
- Heitz-Mayfield LJ, Huynh-Ba G. History of treated periodontitis and smoking as risks for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24:S39-S68.
- Renvert S, Persson GR. Periodontitis as a potential risk factor for peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2009;36:S9-S14.
- Nakou M, Mikx FH, Oosterwaal PJ, Kruijssen JC. Early microbial colonization of permucosal implants in edentulous patients. *J Dent Res* 1987;66:1654-1657.
- Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental peri-implant mucositis in man. *J Clin Periodontol* 2001;28:517-523.
- Abrahamsson I, Berglundh T, Lindhe J. Soft tissue response to plaque formation at different implant systems. A comparative study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 1998;9:73-79.
- Quirynen M, De Soete M, van Steenberghe D. Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:1-19.
- Berglundh T, Lindhe J, Marinello C, Ericsson I, Liljenberg B. Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 1992;3:1-8.
- van Steenberghe D, Klinge B, Linden U, Quirynen M, Herrmann I, Garpland C. Periodontal indices around natural and titanium abutments: a longitudinal multicenter study. *J Periodontol* 1993;64:538-541.
- Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Implants Res* 2012;23:182-190.
- Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-551.
- Lafaurie GI, Sabogal MA, Castillo DM, Rincón MV, Gómez LA, Lesmes YA, Chambrone L. Microbiome and Microbial Biofilm Profiles of Peri-Implantitis: A Systematic Review. *J Periodontol* 2017;88:1066-1089.

- Favero M, Figueiredo LC, Shibli JA, Pérez-Chaparro PJ, Feres M. Microbiological diversity of peri-implantitis biofilms. *Adv Exp Med Biol* 2015;830:85-96.
- Farina R, Filippi M, Brazzioli J, Tomasi C, Trombelli L. Bleeding on probing around dental implants: a retrospective study of associated factors. *J Clin Periodontol* 2017;44:115-122.
- Merli M, Bernardelli F, Giulianelli E, Toselli I, Mariotti G, Nieri M. Peri-implant bleeding on probing: a cross-sectional multilevel analysis of associated factors. *Clin Oral Implants Res* 2017;28:1401-1405.
- Souza AB, Tormena M, Matarazzo F, Araújo MG. The influence of peri-implant keratinized mucosa on brushing discomfort and peri-implant tissue health. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:650-655.
- Buser D, Weber HP, Lang NP. Tissue integration of non-submerged implants. 1-year results of a prospective study with 100 ITI hollow-cylinder and hollow-screw implants. *Clin Oral Implants Res* 1990;1:33-40.
- Skalak R. Biomechanical considerations in osseointegrated prostheses. *J Prosthet Dent* 1983;49:843-848.
- Davis DM, Rimrott R, Zarb GA. Studies on frameworks for osseointegrated prostheses: Part 2. The effect of adding acrylic resin or porcelain to form the occlusal superstructure. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1988;3:275-280.
- Gracis SE, Nicholls JI, Chalupnik JD, Yuodelis RA. Shock-absorbing behavior of five restorative materials used on implants. *Int J Prosthodont* 1991;4:282-291.
- Maló P, de Araújo Nobre M, Borges J, Almeida R. Retrievable metal ceramic implant-supported fixed prostheses with milled titanium frameworks and all-ceramic crowns: retrospective clinical study with up to 10 years of follow-up. *J Prosthodont* 2012;21:256-264.
- Naert I, Quirynen M, van Steenberghe D, Darius P. A six-year prosthodontic study of 509 consecutively inserted implants for the treatment of partial edentulism. *J Prosthet Dent* 1992;67:236-245.
- Chan C, Weber H. Plaque retention on teeth restored with full-ceramic crowns: a comparative study. *J Prosthet Dent* 1986;56:666-671.
- Bollen CM, Lambrechts P, Quirynen M. Comparison of surface roughness of oral hard materials to the threshold surface roughness for bacterial plaque retention: a review of the literature. *Dent Mater* 1997;13:258-269.
- Pjetursson BE, Thoma D, Jung R, Zwahlen M, Zembic A. A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res* 2012;23:S22-S38.

- Patterson EA, Johns RB. Theoretical analysis of the fatigue life of fixture screws in osseointegrated dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992;7:26-33.
- Gümrükçü Z, Korkmaz YT. Influence of implant number, length, and tilting degree on stress distribution in atrophic maxilla: a finite element study. *Med Biol Eng Comput* 2018;56:979-989.
- Abasolo M, Aguirrebeitia J, Vallejo J, Albizuri J, Coria I. Influence of vertical misfit in screw fatigue behavior in dental implants: A three-dimensional finite element approach. *Proc Inst Mech Eng H* 2018;232:1117-1128.
- Gomes EA, Assunção WG, Barão VA, Delben JA, Rocha EP, de Sousa EA. Passivity versus unilateral angular misfit: evaluation of stress distribution on implant-supported single crowns: three-dimensional finite element analysis. *J Craniofac Surg* 2010;21:1683-1687.
- Assunção WG, Gomes EA, Rocha EP, Delben JA. Three-dimensional finite element analysis of vertical and angular misfit in implant-supported fixed prostheses. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011;26:788-96.
- Karl M, Taylor TD. Bone Adaptation Induced by Non-Passively Fitting Implant Superstructures: A Randomized Clinical Trial. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2016;31:369-375.
- Abduo J, Judge RB. Implications of implant framework misfit: a systematic review of biomechanical sequelae. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29:608-621.
- Katsoulis J, Takeichi T, Sol Gaviria A, Peter L, Katsoulis K. Misfit of implant prostheses and its impact on clinical outcomes. Definition, assessment and a systematic review of the literature. *Eur J Oral Implantol* 2017;10:S121-S138.
- Guindy JS, Besimo CE, Besimo R, Schiel H, Meyer J. Bacterial leakage into and from prefabricated screw-retained implant-borne crowns in vitro. *J Oral Rehabil* 1998;25:403-408.
- Preoteasa E, Murariu CM, Ionescu E, Preoteasa CT. [Acrylic resin reinforcement with metallic and nonmetallic inserts]. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi* 2007;111:487-493.
- Fu JH, Hsu YT, Wang HL. Identifying occlusal overload and how to deal with it to avoid marginal bone loss around implants. *Eur J Oral Implantol* 2012;5:S91-S103.
- Passanezi E, Sant'Ana AC, Damante CA. Occlusal trauma and mucositis or peri-implantitis? *J Am Dent Assoc* 2017;148:106-112.
- Merin RL. Repair of peri-implant bone loss after occlusal adjustment: a case report. *J Am Dent Assoc* 2014;145:1058-1062.
- Dellepiane E, Menini M, Canepa P, Pera P. Effect of plaque accumulation and occlusal overload on peri-implant bone loss. *J Biologic Res* 2017;90:6212.

- Apse P, Zarb GA, Schmitt A, Lewis DW. The longitudinal effectiveness of osseointegrated dental implants. The Toronto Study: peri-implant mucosal response. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1991;11:94-111.
- Bragger U, Burgin WB, Hammerle CH, Lang NP. Associations between clinical parameters assessed around implants and teeth. *Clin Oral Implants Res* 1997;8:412-421.
- Mombelli A. Microbiology and antimicrobial therapy of peri-implantitis. *Periodontol* 2000 2002;28:177-189.
- Sumida S, Ishihara K, Kishi M, Okuda K. Transmission of periodontal disease-associated bacteria from teeth to osseointegrated implant regions. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17:696-702.
- Chuang SK, Cai T, Douglass CW, Wei LJ, Dodson TB. Frailty approach for the analysis of clustered failure time observations in dental research. *J Dent Res* 2005;84:54-58.
- Mombelli A, Lang NP. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontol* 2000 1998;17:63-76.
- Maló P, de Araújo Nobre M. Implants (3.3 mm diameter) for the rehabilitation of edentulous posterior regions: a retrospective clinical study with up to 11 years of follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res* 2011;13:95-103.
- Pjetursson BE, Bragger U, Lang NP, Zwahlen M. Comparison of survival and complication rates of tooth-supported fixed dental prostheses (FDPs) and implant-supported FDPs and single crowns (SCs). *Clin Oral Implants Res* 2007;18:S97-S113.
- Tonetti MS. Determination of the success and failure of root-form osseointegrated dental implants. *Adv Dent Res* 1999;13:173-180.
- Kourtis SG, Sotiriadou S, Voliotis S, Challas A. Private practice results of dental implants. Part I: survival and evaluation of risk factors--Part II: surgical and prosthetic complications. *Implant Dent* 2004;13:373-385.
- Maximo MB, de Mendonca AC, Alves JF, Cortelli SC, Peruzzo DC, Duarte PM. Peri-implant diseases may be associated with increased time loading and generalized periodontal bone loss: preliminary results. *J Oral Implantsol* 2008;34:268-273.
- Charalampakis G, Rabe P, Leonhardt A, Dahlén G. A follow-up study of peri-implantitis cases after treatment. *J Clin Periodontol* 2011;38:864-871.
- De Bruyn H, Vandeweghe S, Ruyffelaert C, Cosyn J, Sennerby L. Radiographic evaluation of modern oral implants with emphasis on crestal bone level and relevance to peri-implant health. *Periodontol* 2000 2013;62:256-270.

- Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1986;1:11-25.
- Albrektsson T, Lekholm U. Osseointegration: current state of the art. *Dent Clin North Am* 1989;33:537-554.
- Albrektsson T. Consensus report of session IV. In: Lang NP, Karring T (eds). *Proceedings of the First European Workshop on Periodontology*. London: Quintessence, 1994:365-369.
- Misch CE, Perel ML, Wang HL, Sammartino G, Galindo-Moreno P, Trisi P, Steigmann M, Rebaudi A, Palti A, Pikos MA, Schwartz-Arad D, Choukroun J, Gutierrez-Perez JL, Marenzi G, Valavanis DK. Implant success, survival, and failure: the International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference. *Implant Dent* 2008;17:5-15.
- Quirynen M, Naert I, Van Steenberghe D, Schepers E, Calberson L, Theuniers G, Ghyselen J, De Mars G. The cumulative failure rate of the Branemark system in the overdenture, the fixed partial, and the fixed full prostheses design: a prospective study on 1273 fixtures. *J Head Neck Pathol* 1991;10:43-53.
- Quirynen M, Naert I, van Steenberghe D, Dekeyser C, Callens A. Periodontal aspects of osseointegrated fixtures supporting a partial bridge. An up to 6-years retrospective study. *J Clin Periodontol* 1992;19:118-126.
- Lekholm U, van Steenberghe D, Herrmann I, Bolender C, Folmer T, Gunne J, et al. Osseointegrated implants in the treatment of partially edentulous jaws: A prospective 5-year multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994;9:627-635.
- Chong L, Khocht A, Suzuki JB, Gaughan J. Effect of implant design on initial stability of tapered implants. *J Oral Implantol* 2009;35:130-135.
- Kordbacheh Changi K, Finkelstein J, Papapanou PN. Peri-implantitis prevalence, incidence rate, and risk factors: A study of electronic health records at a U.S. dental school. *Clin Oral Implants Res* 2019;30:306-314.
- Mameno T, Wada M, Onodera Y, Fujita D, Sato H, Ikebe K. Longitudinal study on risk indicators for peri-implantitis using survival-time analysis. *J Prosthodont Res* 2019;63:216-220.
- Wada M, Mameno T, Onodera Y, Matsuda H, Daimon K, Ikebe K. Prevalence of peri-implant disease and risk indicators in a Japanese population with at least 3 years in function-A multicentre retrospective study. *Clin Oral Implants Res* 2019;30:111-120.
- Jemt T. A retro-prospective effectiveness study on 3448 implant operations at one referral clinic: A multifactorial analysis. Part II: Clinical factors associated to peri-implantitis surgery and late implant failures. *Clin Implant Dent Relat Res* 2017;19:972-979.

- Nobel Biocare. Product catalog 2017/18 complete assortment. Nobel Biocare, 2017. Fonte: [http://nobelbiocare.pl/wp-content/uploads/2017/07/81206\\_ProdCatalog2017-18\\_GB.pdf](http://nobelbiocare.pl/wp-content/uploads/2017/07/81206_ProdCatalog2017-18_GB.pdf).
- Friberg B, Jemt T, Lekholm U. Early failures in 4,641 consecutively placed Branemark dental implants: a study from stage 1 surgery to the connection of completed prostheses. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1991;6:142-146.
- Bahat O. Treatment planning and placement of implants in the posterior maxillae: report of 732 consecutive Nobelpharma implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8:151-161.
- Buser D, Mericske-Stern R, Bernard JP, Behneke A, Behneke N, Hirt HP, et al. Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clin Oral Implants Res* 1997;8:161-172.
- Tolentino da Rosa de Souza P, Binhame Albini Martini M, Reis Azevedo-Alanis L. Do short implants have similar survival rates compared to standard implants in posterior single crown?: A systematic review and meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res* 2018;20:890-901.
- Esposito M, Coulthard P, Thomsen P, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: different types of dental implants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jul 22:CD003815. doi: 10.1002/14651858.CD003815.pub4.
- Rosenberg ES, Cho SC, Elian N, Jalbout ZN, Froum S, Evian CI. A comparison of characteristics of implant failure and survival in periodontally compromised and periodontally healthy patients: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19:873-879.
- Albouy JP, Abrahamsson I, Persson LG, Berglundh T. Spontaneous progression of peri-implantitis at different types of implants. An experimental study in dogs. I: clinical and radiographic observations. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:997-1002.
- Albouy JP, Abrahamsson I, Persson LG, Berglundh T. Spontaneous progression of ligature induced peri-implantitis at implants with different surface characteristics. An experimental study in dogs II: histological observations. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:366-371.
- Reinedahl D, Chrcanovic B, Albrektsson T, Tengvall P, Wennerberg A. Ligature-Induced Experimental Peri-Implantitis-A Systematic Review. *J Clin Med* 2018;7. pii: E492. doi: 10.3390/jcm7120492.
- Teughels W, Van Assche N, Sliepen I, Quirynen M. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:S68-S81.
- Quirynen M, Vogels R, Alsaadi G, Naert I, Jacobs R, van Steenberghe D. Predisposing conditions for retrograde peri-implantitis, and treatment suggestions. *Clin Oral Implants Res* 2005;16:599-608.

- Jordana F, Susbielles L, Colat-Parros J. Periimplantitis and Implant Body Roughness: A Systematic Review of Literature. *Implant Dent* 2018;27:672-681.
- Rakic M, Galindo-Moreno P, Monje A, Radovanovic S, Wang HL, Cochran D, Sculean A, Canullo L. How frequent does peri-implantitis occur? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2018;22:1805-1816.
- Dreyer H, Grischke J, Tiede C, Eberhard J, Schweitzer A, Toikkanen SE, Glöckner S, Krause G, Stiesch M. Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. *J Periodontal Res* 2018;53:657-681.
- Uribe R, Penarrocha M, Sanchis JM, Garcia O. Marginal peri-implantitis due to occlusal overload. A case report. *Med Oral* 2004;9:160-162, 159-160.
- Galindo-Moreno P, León-Cano A, Ortega-Oller I, Monje A, Suárez F, ÓValle F, Spinato S, Catena A. Prosthetic Abutment Height is a Key Factor in Peri-implant Marginal Bone Loss. *J Dent Res* 2014;93:S80-S85.
- Vervaeke S, Dierens M, Besseler J, De Bruyn H. The influence of initial soft tissue thickness on peri-implant bone remodeling. *Clin Implant Dent Relat Res* 2014;16:238-247.
- de Araújo Nobre MA, Maló P. The influence of rehabilitation characteristics in the incidence of peri-implant pathology: a case-control study. *J Prosthodont* 2014;23:21-30.
- Grusovin MG, Coulthard P, Jourabchian E, Worthington HV, Esposito MA. Interventions for replacing missing teeth: maintaining and recovering soft tissue health around dental implants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD003069. doi: 10.1002/14651858.CD003069.pub3.
- Yeung SC. Biological basis for soft tissue management in Implant Dent. *Aust Dent J* 2008;53:S39-S42.
- Schou S. Implant treatment in periodontitis-susceptible patients: a systematic review. *J Oral Rehabil* 2008;35:S9-S22.
- Gay IC, Tran DT, Weltman R, Parthasarathy K, Diaz-Rodriguez J, Walji M, Fu Y, Friedman L. Role of supportive maintenance therapy on implant survival: a university-based 17 years retrospective analysis. *Int J Dent Hyg* 2016;14:267-271.
- Costa FO, Ferreira SD, Cortelli JR, Lima RPE, Cortelli SC, Cota LOM. Microbiological profile associated with peri-implant diseases in individuals with and without preventive maintenance therapy: a 5-year follow-up. *Clin Oral Investig* 2018 Nov 1. doi: 10.1007/s00784-018-2737-y.
- Roman-Torres CVG, Pasquinelli F, Pimentel AC, de Melo MP, Rego RO, Sendyk WR. The Effects of Annual Maintenance on Peri-implant Health in Patients Rehabilitated with Overdentures: A Retrospective Cohort Study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2019;34:159-164.

- Bidra AS, Daubert DM, Garcia LT, Gauthier MF, Kosinski TF, Nenn CA, Olsen JA, Platt JA, Wingrove SS, Chandler ND, Curtis DA. A Systematic Review of Recall Regimen and Maintenance Regimen of Patients with Dental Restorations. Part 2: Implant-Borne Restorations. *J Prosthodont* 2016;25:S16-S31.
- Ramanauskaite A, Tervonen T. The Efficacy of Supportive Peri-Implant Therapies in Preventing Peri-Implantitis and Implant Loss: a Systematic Review of the Literature. *J Oral Maxillofac Res* 2016;7:e12. eCollection 2016 Jul-Sep.
- Monje A, Aranda L, Diaz KT, Alarcón MA, Bagramian RA, Wang HL, Catena A. Impact of Maintenance Therapy for the Prevention of Peri-implant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res* 2016;95:372-379.
- Bidra AS, Daubert DM, Garcia LT, Kosinski TF, Nenn CA, Olsen JA, Platt JA, Wingrove SS, Chandler ND, Curtis DA. Clinical Practice Guidelines for Recall and Maintenance of Patients with Tooth-Borne and Implant-Borne Dental Restorations. *J Prosthodont* 2016;25:S32-S40.
- Lang NP, Berglundh T, Heitz-Mayfield LJ, Pjetursson BE, Salvi GE, Sanz M. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;9:S150-S154.
- Salvi GE, Lang NP. Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19 Suppl:S116-S127.
- Chen S, Darby I. Dental implants: maintenance, care and treatment of peri-implant infection. *Aust Dent J* 2003;48:212-220.
- Quirynen M, De Soete M, van Steenberghe D. Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:1-19.
- Jovanovic SA. Diagnosis and treatment of peri-implant disease. *Curr Opin Periodontol* 1994:194-204.
- de Waal YC, Raghoobar GM, Meijer HJ, Winkel EG, van Winkelhoff AJ. Prognostic indicators for surgical peri-implantitis treatment. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:1485-1491.
- Koldslund OC, Wohlfahrt JC, Aass AM. Surgical treatment of peri-implantitis: Prognostic indicators of short-term results. *J Clin Periodontol* 2018;45:100-113.
- Serino G, Strom C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:169-74.
- Zarb G, Koka S, Albrektsson T. Hyperbole, clinical dissonance, and scratching the surface: complication or disease? *Int J Prosthodont* 2013;26:311.
- De Araújo Nobre M, Capelas C, Alves A, Almeida T, Carvalho R, Antunes E, et al. Non-surgical treatment of peri-implant pathology. *Int J Dent Hyg* 2006;4:84-90.

- Klinge B, Meyle J; Working group 2. Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clin Oral Implants Res* 2012;23:S108–S110.
- Albrektsson T, Buser D, Chen ST, Cochran D, DeBruyn H, Jemt T, et al. Statements from the Estepona consensus meeting on peri-implantitis, February 2-4, 2012. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012;14:781–782.
- Cecchinato D, Parpaiola A, Lindhe J. Mucosal inflammation and incidence of crestal bone loss among implant patients: a 10-year study. *Clin Oral Implants Res* 2014;25:791–796.
- Atieh MA, Alsabeeha NH, Faggion CM Jr, Duncan WJ. The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2013;84:1586–1598.
- Froun SJ, Rosen PS. A proposed classification for peri-implantitis. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012;32:533–540.
- Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health* 2005;95:S144-S150.
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1373-1379.
- Lalkhen AG, McCluskey A. Clinical tests: sensitivity and specificity. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2008;8:221-223.
- Pretty IA, Maupomé G. A closer look at diagnosis in clinical dental practice: part 1. Reliability, validity, specificity and sensitivity of diagnostic procedures. *J Can Dent Assoc* 2004;70:251-255.
- Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatr* 2007;96:487-491.
- Esposito M, Hirsch J, Lekholm U, Thomsen P. Differential diagnosis and treatment strategies for biologic complications and failing oral implants: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:473-490.
- Buchter A, Kleinheinz J, Meyer U, Joos U. Treatment of severe peri-implant bone loss using autogenous bone and a bioabsorbable polymer that delivered doxycycline (Atridox). *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:454-456.
- De Araújo Nobre M, Carvalho, R., Malo, P. Non surgical treatment of peri-implant pockets: An exploratory study comparing 0.2% chlorhexidine and 0.8% hyaluronic acid. *Can J Dent Hygiene* 2009;43:25-30.
- Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: treatment of peri-implantitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD004970. doi: 10.1002/14651858.CD004970.pub5.

- 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;44:1294-1303.
- Bianchini MA, Galarraga-Vinueza ME, Apaza-Bedoya K, De Souza JM, Magini R, Schwarz F. Two to six-year disease resolution and marginal bone stability rates of a modified resective-implantoplasty therapy in 32 peri-implantitis cases. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019 Apr 15. doi: 10.1111/cid.12773.
- Daugela P, Cicciù M, Saulacic N. Surgical Regenerative Treatments for Peri-Implantitis: Meta-analysis of Recent Findings in a Systematic Literature Review. *J Oral Maxillofac Res* 2016;7:e15. eCollection 2016 Jul-Sep.
- Ferreira SD, Martins CC, Amaral SA, Vieira TR, Albuquerque BN, Cota LOM, Esteves Lima RP, Costa FO. Periodontitis as a risk factor for peri-implantitis: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Dent* 2018;79:1-10.

## **2. OBJETIVOS E HIPÓTESES DE INVESTIGAÇÃO**



## 2.1 OBJETIVOS

**Objetivo 1:** Construir um algoritmo de risco para a previsão da doença peri-implantar em pacientes portugueses com reabilitações implanto-suportadas e avaliar a fracção atribuível dos indicadores de risco.

A doença peri-implantar constitui a principal causa do fracasso tardio dos implantes dentários, denominado como o fracasso do implante após a sua osteointegração biológica (Ting e col. 2018) com impacto direto na qualidade de vida dos doentes (Hugo e col. 2009).

Uma vez que a doença se instale, o sucesso do tratamento é virtualmente imprevisível (Heitz-Mayfield e col. 2018; Ting e col. 2018) independentemente da aproximação escolhida (cirúrgica ou não cirúrgica) com um potencial custo elevado para o paciente e/ou o clínico. Deste modo, é importante a criação de estratégias preventivas que maximizem a vida útil do implante em função, nomeadamente as possibilidades de prever com precisão o desfecho da reabilitação e de recomendação de estratégias adaptadas a cada paciente conforme o seu perfil de risco. No entanto, a existência de modelos de risco é escassa e a sua aplicação clínica muito limitada dada a complexidade subjacente dos cálculos matemáticos. Anteriormente, foi construído um modelo de risco (De Araújo Nobre e col. 2015) com elevada precisão utilizando diversas variáveis: história de Periodontite, hábitos tabágicos, placa bacteriana, hemorragia, tipo de material utilizado na restauração, proximidade de dentes ou implantes, falta de ajuste entre componentes protéticos, nível ósseo, hábitos tabágicos e a interação entre a presença de placa bacteriana e a proximidade de dentes ou implantes.

Tendo em conta os conceitos acima citados, justifica-se o primeiro objetivo da presente investigação. A transformação de cálculos matemáticos complexos numa medida de risco e a avaliação da fracção atribuível (Rothman e col. 1998) relativa a cada um dos indicadores de risco modificáveis (número de casos passíveis de serem evitados se a exposição ao indicador de risco fosse suprimida) representam ferramentas importantes facilmente utilizáveis por qualquer clínico e de compreensão mais inteligível para cada paciente (Sullivan e col. 2004).

**Objetivo 2:** Avaliar a capacidade de previsão de um algoritmo de risco para a doença peri-implantar numa população de pacientes portugueses com reabilitações implanto-suportadas.

Atualmente existe na literatura internacional um conjunto importante de produção científica que explora a vertente epidemiológica da doença peri-implantar ao nível dos indicadores de risco (Matarazzo e col. 2018; Ferreira e col. 2018; Zhang e col. 2018; Vignoletti e col. 2019; Kordbacheh Changi e col. 2019) mas a utilização de algoritmos de risco com base e validação científicas para previsão da doença é inexistente. Existe portanto a necessidade de construir um algoritmo de risco para a doença peri-implantar. Contudo, a utilidade do algoritmo de risco seria limitada considerando a sua validade externa.

Uma alternativa de validar o algoritmo consiste na aplicação em amostras distintas. Estudos anteriores na área da Medicina (Mrdovic e col. 2013; Ganz e col. 2016; Haroon e col. 2017; Oakland e col. 2017; Sherman 2017) evidenciaram a diferença de precisão na performance de algoritmos de risco quando a aplicação foi comparada entre a amostra de derivação (de onde o algoritmo de risco foi proveniente) e a amostra de validação (por intermédio da aplicação do algoritmo de risco a uma nova amostra).

A aplicação deste algoritmo a uma amostra de validação permitirá aferir a precisão das predições efetuadas pelo mesmo na presença e ausência da doença peri-implantar.

**Objetivo 3:** Aferir a influência dos tempos de *recall* (tempo decorrido entre consultas de avaliação e manutenção) nas sub-amostras de risco da doença peri-implantar.

Conforme referido no capítulo anterior, a utilização de um protocolo de manutenção é vista como uma ferramenta imprescindível no controlo da saúde peri-implantar das próteses implanto-suportadas (Yeung 2008; Schou 2008). Dois dos aspetos de um protocolo de manutenção prendem-se com as consultas profissionais (Gay e col. 2016; Costa e col. 2018; Roman-Torres e col. 2019) que poderão ter um impacto significativo no sucesso e com os tempos de *recall*, definidos como o tempo decorrido entre consultas de avaliação e

manutenção. Foi igualmente descrito no capítulo anterior o grau de evidência científica da proposta de um período de *recall* de seis meses, o qual se considera relativamente baixo (Bidra e col. 2016).

A avaliação do efeito e impacto epidemiológicos do tempo de *recall* sobre a doença peri-implantar poderá fornecer informação útil na estratégia preventiva a assumir com o objetivo de evitar a incidência da doença.

**Objetivo 4:** Identificar os factores associados ao prognóstico dos implantes com doença peri-implantar, construir e validar um modelo preditivo do prognóstico de implantes com doença peri-implantar.

Ficou patente no capítulo anterior que existe uma lacuna do conhecimento atual no campo do prognóstico dos implantes com doença peri-implantar. O conhecimento sobre o efeito e impacto de potenciais indicadores de prognóstico resulta escasso e não é objeto de um número significativo de publicações, sendo que a lacuna constitui-se ainda maior se considerarmos os modelos de prognóstico para pacientes com doença peri-implantar (Charalampakis e col. 2011; Alissa e col. 2012; Rammelsberg e col. 2014; de Waal e col. 2016; Koldslund e col. 2018).

A existência de modelos de prognóstico que possam coadjuvar na identificação de pacientes com doença peri-implantar que se encontrem em risco acrescido de sofrerem um desfecho negativo (seja o fracasso dos implantes ou a prevalência da doença em estadio ativo) é essencial para maximizar a probabilidade de sucesso na recuperação dos implantes. A construção deste modelo e a sua validação poderão proporcionar uma ferramenta útil do ponto de vista clínico.

## 2.2 HIPÓTESES DE INVESTIGAÇÃO

**Hipótese 1:** Comparativamente aos pacientes saudáveis, pacientes com doença peri-implantar irão apresentar um número significativamente maior de pontos de risco no algoritmo correspondentes a frações atribuíveis superiores.

A presença de um número crescente de pontos de risco no algoritmo traduz-se na presença crescente de indicadores de risco em pacientes com próteses implanto-suportadas. A presença crescente de indicadores de risco correlaciona-se positivamente com um aumento do valor das frações atribuíveis (percentagem de casos passíveis de serem evitados se a exposição aos indicadores de risco fosse suprimida) (Rothman e col. 1998; Hyman e Reid 2003; de Araújo Nobre e Maló 2017). Coloca-se a presente hipótese com uma probabilidade de ocorrência elevada não sendo expectável que aos perfis de baixo risco correspondam taxas de prevalência da doença elevadas.

**Hipótese 2:** O algoritmo de risco possui capacidade discriminativa para a previsão da doença peri-implantar numa população de pacientes portugueses com reabilitações implanto-suportadas.

Foi referido no capítulo anterior a importância de avaliar a performance das ferramentas de previsão do risco em amostras distintas da qual o algoritmo foi derivado por forma a validá-lo (Mrdovic e col. 2013; Ganz e col. 2016; Haroon e col. 2017; Oakland e col. 2017; Sherman 2017). Em adição, esta validação permitirá uma comparação futura entre pontuações de risco (Nieder e col. 2018). É expectável que o algoritmo de risco da doença peri-implantar possua uma capacidade discriminativa na amostra de validação inferior à obtida na amostra da sua derivação. Contudo, não é expectável que o algoritmo de risco da doença peri-implantar não possua uma capacidade discriminativa significativa.

**Hipótese 3:** O impacto do tempo de *recall* superior ou igual/inferior a 6 meses em pacientes com próteses implanto-suportadas e um perfil de risco semelhante não será significativo.

Foi referido no último capítulo a importância de um protocolo de manutenção e particularmente de consultas de avaliação e controlo regulares (Gay e col. 2016; Costa e col. 2018; Roman-Torres e col. 2019) as quais são geralmente planeadas com base no *gold standard* da observação semestral, apesar de o grau de evidência para esta norma de orientação clínica ser pouco robusto (Bidra e col. 2016). Será de esperar que em circunstâncias semelhantes no que respeita ao perfil de risco, o impacto do tempo de *recall* superior ou igual/inferior a 6 meses seja limitado.

**Hipótese 4:** Um ano após o diagnóstico da doença peri-implantar, pacientes com um desfecho negativo (por fracasso do implante, prevalência ou reincidência da doença) irão apresentar um número de indicadores de prognóstico de risco significativamente superior comparativamente aos pacientes com desfecho positivo (sem reincidência da doença) nas amostras de derivação e validação.

O prognóstico dos implantes com doença peri-implantar é virtualmente imprevisível conforme explorado no capítulo anterior (Ferreira e col. 2018). Considera-se a hipótese de os pacientes com desfecho negativo (fracasso dos implantes, prevalência ou reincidência da doença peri-implantar) apresentarem características significativamente diferentes quando comparados com pacientes com desfecho positivo (sem reincidência da doença) e que os mesmos possuam capacidade discriminatória significativa tanto na amostra de derivação como de validação.

## Referências

- Ting M, Craig J, Balkin BE, Suzuki JB. Peri-implantitis: A Comprehensive Overview of Systematic Reviews. *J Oral Implantol* 2018;44:225-247.
- Hugo FN, Hilgert JB, de Sousa Mda L, Cury JA. Oral status and its association with general quality of life in older independent-living south-Brazilians. *Community Dent Oral Epidemiol* 2009;37:231-240.
- Heitz-Mayfield LJ, Aaboe M, Araujo M, Carrión JB, Cavalcanti R, Cionca N, Cochran D, Darby I, Funakoshi E, Gierthmuehlen PC, Hashim D, Jahangiri L, Kwon Y, Lambert F, Layton DM, Lorenzana ER, McKenna G, Mombelli A, Müller F, Roccuzzo M, Salvi GE, Schimmel M, Srinivasan M, Tomasi C, Yeo A. Group 4 ITI Consensus Report: Risks and biologic complications associated with implant dentistry. *Clin Oral Implants Res* 2018;29:S351-S358.
- de Araújo Nobre M, Mano Azul A, Rocha E, Maló P. Risk factors of peri-implant pathology. *Eur J Oral Sci* 2015;123:131-139.
- Rothman KJ, Greenland S, Poole C, Lash TJ. Causation and causal inference. In: Rothman KJ, Greenland S, editors. *Modern Epidemiology*, 2nd ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1998:6-20.
- Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med* 2004;23:1631-1660.
- Matarazzo F, Sabóia-Gomes R, Alves BES, de Oliveira RP, Araújo MG. Prevalence, extent and severity of peri-implant diseases. A cross-sectional study based on a university setting in Brazil. *J Periodontal Res* 2018;53:910-915.
- Ferreira SD, Martins CC, Amaral SA, Vieira TR, Albuquerque BN, Cota LOM, Esteves Lima RP, Costa FO. Periodontitis as a risk factor for peri-implantitis: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Dent* 2018;79:1-10.
- 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;20:962-968.
- Vignoletti F, Di Domenico GL, Di Martino M, Montero E, de Sanctis M. Prevalence and risk indicators of peri-implantitis in a sample of University-based dental patients in Italy: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol* 2019 Apr 12. doi: 10.1111/jcpe.13111.
- Kordbacheh Changi K, Finkelstein J, Papapanou PN. Peri-implantitis prevalence, incidence rate, and risk factors: A study of electronic health records at a U.S. dental school. *Clin Oral Implants Res* 2019;30:306-314.

- Mrdovic I, Savic L, Krljanac G, Asanin M, Lasica R, Djuricic N, Brdar N, Marinkovic J, Kocev N, Perunicic J. Simple risk algorithm to predict serious bleeding in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: RISK-PCI bleeding score. *Circ J* 2013;77:1719-1727.
- Ganz P, Heidecker B, Hveem K, Jonasson C, Kato S, Segal MR, Sterling DG, Williams SA. Development and Validation of a Protein-Based Risk Score for Cardiovascular Outcomes Among Patients With Stable Coronary Heart Disease. *JAMA* 2016;315:2532-2541.
- Haroon S, Adab P, Riley RD, Fitzmaurice D, Jordan RE. Predicting risk of undiagnosed COPD: development and validation of the TargetCOPD score. *Eur Respir J* 2017;49. pii: 1602191. doi: 10.1183/13993003.02191-2016. Print 2017 Jun.
- Oakland K, Jairath V, Uberoi R, Guy R, Ayaru L, Mortensen N, Murphy MF, Collins GS. Derivation and validation of a novel risk score for safe discharge after acute lower gastrointestinal bleeding: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:635-643.
- Sherman M. HCC Risk Scores: Useful or Not? *Semin Liver Dis* 2017;37:287-295.
- Yeung SC. Biological basis for soft tissue management in implant dentistry. *Aust Dent J* 2008;53:S39-S42.
- Schou S. Implant treatment in periodontitis-susceptible patients: a systematic review. *J Oral Rehabil* 2008;35:S9-S22.
- Gay IC, Tran DT, Weltman R, Parthasarathy K, Diaz-Rodriguez J, Walji M, Fu Y, Friedman L. Role of supportive maintenance therapy on implant survival: a university-based 17 years retrospective analysis. *Int J Dent Hyg* 2016;14:267-271.
- Costa FO, Ferreira SD, Cortelli JR, Lima RPE, Cortelli SC, Cota LOM. Microbiological profile associated with peri-implant diseases in individuals with and without preventive maintenance therapy: a 5-year follow-up. *Clin Oral Investig* 2018 Nov 1. doi: 10.1007/s00784-018-2737-y.
- Roman-Torres CVG, Pasquinelli F, Pimentel AC, de Melo MP, Rego RO, Sendyk WR. The Effects of Annual Maintenance on Peri-implant Health in Patients Rehabilitated with Overdentures: A Retrospective Cohort Study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2019;34:159-164.
- Bidra AS, Daubert DM, Garcia LT, Kosinski TF, Nenn CA, Olsen JA, Platt JA, Wingrove SS, Chandler ND, Curtis DA. Clinical Practice Guidelines for Recall and Maintenance of Patients with Tooth-Borne and Implant-Borne Dental Restorations. *J Prosthodont* 2016;25:S32-S40.
- Charalampakis G, Rabe P, Leonhardt A, Dahlén G. A follow-up study of peri-implantitis cases after treatment. *J Clin Periodontol* 2011;38:864-871.
- Alissa R, Oliver RJ. Influence of prognostic risk indicators on osseointegrated dental implant failure: a matched case-control analysis. *J Oral Implantol* 2012;38:51-61.

- Rammelsberg P, Bernhart G, Lorenzo Bermejo J, Schmitter M, Schwarz S. Prognosis of implants and abutment teeth under combined tooth-implant-supported and solely implant-supported double-crown-retained removable dental prostheses. *Clin Oral Implants Res* 2014;25:813-818.
- de Waal YC, Raghoobar GM, Meijer HJ, Winkel EG, van Winkelhoff AJ. Prognostic indicators for surgical peri-implantitis treatment. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:1485-1491.
- Koldslund OC, Wohlfahrt JC, Aass AM. Surgical treatment of peri-implantitis: Prognostic indicators of short-term results. *J Clin Periodontol* 2018;45:100-113.
- Rothman KJ, Greenland S, Poole C, Lash TJ. Causation and causal inference. In: Rothman KJ, Greenland S, editors. *Modern Epidemiology*, 2nd ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1998:6-20.
- Hyman JJ, Reid BC. Epidemiologic risk factors for periodontal attachment loss among adults in the United States. *J Clin Periodontol* 2003;30:230-237.
- de Araújo Nobre M, Maló P. Prevalence of periodontitis, dental caries, and peri-implant pathology and their relation with systemic status and smoking habits: Results of an open-cohort study with 22009 patients in a private rehabilitation center. *J Dent* 2017;67:36-42.
- Nieder C, Mehta MP, Geinitz H, Grosu AL. Prognostic and predictive factors in patients with brain metastases from solid tumors: A review of published nomograms. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;126:13-18.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**



**Nota prévia dos investigadores:**

No presente capítulo descrevemos a metodologia utilizada na nossa investigação. Os instrumentos e métodos utilizados foram pensados de forma a se adequarem aos objetivos que se pretenderam alcançar na presente investigação.

Foi tida em conta a utilização de instrumentos e metodologia previamente descrita em publicações internacionais com o objetivo da presente investigação poder ser replicável e comparável com outras publicações passadas e futuras.

### **3.1 População**

A população alvo desta investigação são indivíduos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos reabilitados com implantes dentários num centro de reabilitação privado (Maló Clinic, Portugal).

No que concerne a escolha do centro de reabilitação, decorre de uma questão de conveniência pelo elevado número de reabilitações executadas e pelo protocolo de manutenção e seguimento dos pacientes (metodologia utilizada no diagnóstico, profilaxia e seguimento) o qual é do nosso profundo conhecimento.

### **3.2 Desenho da investigação**

De modo a atingir os objetivos propostos e investigar as hipóteses colocadas, planearam-se os desenhos de estudo detalhados individualmente abaixo:

**3.2.1 Objetivo 1.** Construção de um algoritmo de risco para a previsão da doença peri-implantar em pacientes portugueses com reabilitações implanto-suportadas e avaliação da fracção atribuível dos indicadores de risco.

**Descrição geral:** Para atingir o objetivo proposto e investigar a hipótese colocada planeou-se um estudo observacional de caso-controlo com colheita de dados retrospectiva.

**População:** A população consiste em pacientes reabilitados com implantes dentários no centro de reabilitação dentário (Maló Clinic, Portugal), de ambos os sexos e com idade superior a 18 anos, os quais integraram um estudo de vigilância epidemiológica sobre doenças orais (De Araújo Nobre e Maló 2017).

**Critério de inclusão e exclusão:** Os critérios de inclusão consistiram em pacientes submetidos a cirurgia de inserção de implantes dentários e seguidos no Centro de Implantologia e Reabilitação Oral Fixa Malo Clinic- Lisboa; Pacientes reabilitados com próteses implanto-suportadas, com um tempo de seguimento mínimo de 1 ano após a cirurgia; Pacientes que aceitaram participar por consentimento informado por escrito (Anexo II). Como critérios de exclusão, os pacientes que tenham sido submetidos a cirurgia para colocação de implantes dentários há menos de um ano; que recusem ou sejam

incapazes de dar consentimento informado; cujos registos clínicos se encontrem incompletos ou ausentes; que executem terapêutica imunossupressiva; menores de 18 anos de idade; ou casos prevalentes de doença peri-implantar.

**Dimensão da amostra e processo de amostragem:** A amostra é constituída por 346 pacientes com doença peri-implantar (casos) e 1417 pacientes sem doença peri-implantar (controlos) recolhidos de um registo de pacientes (amostra de conveniência). Deste número de pacientes foram excluídos um total de 66 casos e 317 controlos devido a dados em falta ou incompletos ou recusa em participar; assim como 10 casos e 20 controlos utilizados para o estudo piloto (excluídos do estudo principal) e 15 casos e 60 controlos excluídos da fase analítica devido à localização do nível ósseo no terço apical do implante. A amostra final de 1275 pacientes de ambos os sexos com 255 casos e 1020 controlos foram emparelhados por sexo, idade (amplitude de 2 anos) e tempo de seguimento (2 meses de amplitude). O tamanho amostral, calculado tendo em conta um nível de significância de 5%, um poder estatístico de 80%, uma probabilidade de exposição aos indicadores de risco de 50% e uma correlação de exposição entre casos e controlos de 50%, permite a deteção de indicadores de risco ou de proteção numa amplitude de *odds ratio* entre 0.685 e 1.46.

**Desenho/Análise estatística:** Este estudo parte de um modelo preditivo desenvolvido previamente (De Araújo Nobre e col. 2015) composto pelas seguintes variáveis:

$$z = (2.943 \times \text{história de Periodontite}) + (1.271 \times \text{placa bacteriana}) + (2.634 \times \text{nível ósseo no terço médio do implante}) - (0.191 \times \text{hábitos tabágicos}) + (1.069 \times \text{hemorragia}) + (1.382 \times \text{prótese metalo-cerâmica}) - (0.911 \times \text{prótese metalo-acrílica}) + (0.582 \times \text{prótese acrílica}) + (1.771 \times \text{desajuste protético ou articulação não ideal do parafuso}) - (0.822 \times \text{proximidade de outros dentes/implantes}) + (1.460 \times \text{presença de placa bacteriana e proximidade de outros dentes/implantes})$$

A definição em pormenor das variáveis encontra-se descrita na tabela I.

Tabela I. Definição das variáveis dos estudos 1 e 2 (Construção de um algoritmo de risco para a previsão da doença peri-implantar em pacientes portugueses com reabilitações implanto-suportadas e sua validação).

Área	Definição	Proveniência	Escala	Tipo
<b>Caracterização demográfica</b>	Idade do participante em anos	Consulta do processo clínico	Resposta aberta	Contínua
	Sexo	Consulta do processo clínico	0- Feminino 1- Masculino	Nominal
<b>Doença peri-implantar</b>	Doença peri-implantar, definida como a presença de bolsas peri-implantares $\geq$ 5 mm diagnosticadas por intermédio da sondagem do sulco/bolsa peri-implantar com sonda calibrada a 0.25 N; hemorragia à sondagem; perda óssea visível ao raio-x; perda do nível de inserção igual ou superior a 2 mm.	Consulta do processo clínico (registo de diagnóstico e/ou radiografia)	0- Não 1- Sim	Nominal
<b>Estado de saúde</b>	História de Periodontite	Consulta do processo clínico e radiografias	0- Não 1- Sim	Nominal
	Hábitos tabágicos	Consulta do processo clínico (registos de diagnóstico)	0- Não fumador 1- fumador	Nominal
<b>Localização</b>	Proximidade do implante a outros dentes e implantes	Consulta do processo clínico (radiografia)	0- sem proximidade 1- implante próximo a um dente natural ou implante	Nominal
<b>Componentes da restauração</b>	Tipo de material utilizado na prótese	Consulta do processo clínico (formulário da colocação de implantes)	1- cerâmico 2- metalo-cerâmico 3- metalo-acrílico 4- acrílico	Ordinal
<b>Complicações biomecânicas</b>	Desajuste protético ou articulação não ideal do parafuso (desaperto de componentes ou desajuste passivo protéticos)	Consulta do processo clínico (registo de diagnóstico ou radiografia)	0- Não 1- Sim	Nominal
<b>Índices clínicos e radiográficos</b>	Presença de placa bacteriana ao redor do implante quando do diagnóstico	Consulta do processo clínico (registo de diagnóstico)	0- Não 1- Sim	Nominal
	Presença de hemorragia ao redor do implante quando do diagnóstico	Consulta do processo clínico (registo de diagnóstico)	0- Não 1- Sim	Nominal
	Nível ósseo	Consulta do processo clínico (registo de diagnóstico ou radiografia)	0- 1/3 coronal do implante 1- 1/3 médio do implante	Nominal

A variável dependente (doença peri-implantar) é definida como a presença de bolsas peri-implantares  $\geq 5$  mm, hemorragia à sondagem, juntamente com perda óssea ou perda do nível de inserção  $\geq 2$  mm comparativamente à última avaliação (De Araújo Nobre e col. 2015).

Após validação da base de dados informática, é efetuada a análise estatística por intermédio do *software* SPSS (Statistical Package for Social Sciences, versão 18.0; IBM, Armonk, Nova Iorque, EUA). O cálculo da fracção atribuível apresenta-se como exercício académico com o objetivo de avaliar para cada indicador de risco a percentagem de casos que poderia ser evitado se a exposição ao indicador de risco fosse suprimida. O cálculo da fracção atribuível é efetuado de acordo com a seguinte equação considerando as *odds ratio* de exposição (Rothman e col. 1998):

$$\text{Fracção Atribuível} = \left( \frac{A1+}{M1+} \right) \left( \frac{OR - 1}{OR} \right)$$

Onde:

A1+: Prevalência da doença entre os indivíduos expostos;

M1+: Prevalência da doença

OR: *Odds Ratio*

Para a construção do algoritmo de risco, considerando o modelo acima descrito, são atribuídos pesos a cada variável por intermédio da divisão dos coeficientes  $\beta$  de cada indicador de risco pelo menor valor do coeficiente  $\beta$  dos indicadores de risco (prótese acrílica = 0.582) (Sullivan col. 2004). Desta forma, a amostra é subdividida em 4 categorias (baixo risco, risco intermédio, risco elevado e risco muito elevado). Após esta etapa efetua-se a aplicação do modelo preditivo à amostra ( $n = 1275$  pacientes) onde para cada indicador de risco são aferidos os valores da fracção atribuível do risco para a doença peri-implantar e determinada a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) (Zweig e Campbell 1993) de modo a identificar os melhores limites para discriminar os indivíduos em baixo risco, risco intermédio, risco elevado e risco muito elevado de incidência de doença peri-implantar.

**Colheita de dados:** A colheita de dados é efetuada por intermédio de documentação indireta por preenchimento dos dados em suporte digital, através da consulta do ficheiro

clínico do paciente (folhas de registo, radiografias, questionário médico, diário clínico), no qual pretendemos registar os dados referentes às variáveis que compõem o modelo preditivo (Figura 9).



**Contribuição para a avaliação do prognóstico dos implantes dentários nos doentes com Patologia peri-implantar.**

Avaliação de um modelo preditivo para o risco de patologia peri-implantar e determinação do risco atribuível dos períodos de recall.

N	I	S	HP	FUM	PROXI	PROXI	TMUP M-C	TMUP M-A	TMUP A	PB	H	NO	DPANIP	PB*PROXI	TS	NC

Sigla	Descrição e codificação a utilizar
N	Número
I	Idade em anos de vida
S	Sexo (0:feminino; 1:masculino)
HP	História de Periodontite (0:ausência; 1:presença)
FUM	Hábitos Tabágicos (0:ausência; 1: presença)
PROXI	Proximidade do implante a outros dentes ou implantes (0: sem proximidade; 1: proximidade)
TMUP M-C	Prótese metalo-cerâmica (0; ausência; 1: presença)
TMUP M-A	Prótese metalo-acrílica (0; ausência; 1: presença)
TMUP A	Prótese acrílica (0; ausência; 1: presença)
PB	Placa bacteriana (0: ausente; 1:presente)
H	Hemorragia (0: ausente; 1:presente)
NO	Nível ósseo de suporte do implante (0: 1/3 coronal; 1: 1/3 médio)
DPANIP	Desajuste protético ou articulação não ideal do parafuso (0: ausente; 1: presente)
PB*PROXI	Interação entre placa bacteriana e PROXI (0: ausência de uma delas ou ambas; 1:presença de ambas)
TS	Tempo de seguimento em meses
NC	Número de consultas de manutenção (para efeitos de recall)

Projecto de Investigação para Dissertação de Doutoramento em Ciências e Tecnologias da Saúde (Epidemiologia)  
 Doutorando: Mestre Miguel de Araújo Nobre      Orientador: Professor Doutor Francisco Salvado

Fig. 9 Imagem ilustrativa do caderno de recolha de dados para os estudos 1 a 3.

**3.2.2 Objetivo 2** - Avaliar a capacidade de previsão de um algoritmo de risco para a doença peri-implantar numa população de pacientes portugueses com reabilitações implanto-suportadas.

**Descrição geral:** Para atingir o objetivo proposto e investigada a hipótese colocada foi planeado um desenho de estudo observacional de coorte com colheita de dados retrospectiva.

**População:** A população consiste nos pacientes reabilitados com implantes dentários no ano de 2006 (n = 543), de ambos os sexos e com idade superior a 18 anos, os quais integraram um estudo de vigilância epidemiológica sobre doenças orais.

**Critério de inclusão e exclusão:** Os critérios de inclusão consistiram em pacientes reabilitados com implantes no Centro de Implantologia e Reabilitação Oral Fixa Malo Clinic-Lisboa e com pelo menos cinco anos de seguimento. Como critérios de exclusão, os pacientes que não tenham sido seguidos no Centro de Implantologia e Reabilitação Oral Fixa Malo Clinic- Lisboa; Pacientes com fracasso dos implantes antes do primeiro ano de função (durante o período de osteointegração); Pacientes com complicações biológicas não resolvidas durante o primeiro ano de função (abcesso, infecção ou fístula) cujos sinais e sintomas se pudessem confundir com as manifestações clínicas de doença peri-implantar.

**Dimensão da amostra e processo de amostragem:** A amostra do estudo 2 é constituída por todos os pacientes reabilitados com implantes no ano de 2006 e que são avaliados aos 5 anos de seguimento, no âmbito da sua inclusão num estudo de vigilância epidemiológica de doenças orais a decorrer na Maló Clinic (De Araújo Nobre e Maló 2017). Representam critérios de exclusão, os pacientes que não foram seguidos pela equipa da Maló Clinic (n = 23).

A amostra e respectivas observações (uniformização inter- e intra-observadores) encontram-se validadas previamente no estudo de vigilância epidemiológica (De Araújo Nobre e Maló 2017). A amostra (n=520) possibilita a detecção de factores de risco relativo superior a 1.64, assumindo uma incidência nos não expostos de 21% (De Araújo Nobre e col. 2014,2015), nível de significância de 0.05 e poder estatístico de 80%.

**Desenho/Análise estatística:** Este estudo parte de uma pontuação de risco desenvolvida no estudo 2 composto pelas seguintes variáveis (Tabela II):

Tabela II. Estudo 2 – Indicadores de risco e respetiva pontuação de risco

Indicadores de risco	Nº de pontos de risco
História de Periodontite	5
Placa bacteriana	2
Nível ósseo no terço médio do implante	5
Hábitos tabágicos	0
Hemorragia	2
Tipo de material utilizado na prótese	
Cerâmico	0
Metalo-cerâmico	2
Metalo-acrílico	-2
Acrílico	1
Desajuste protético ou articulação não ideal do parafuso	3
Proximidade de outros dentes/implantes	-1
Interação entre placa bacteriana e proximidade de outros dentes/implantes	3

A variável dependente (patologia peri-implantar) é definida como a presença de bolsas peri-implantares  $\geq 5$  mm, hemorragia à sondagem, juntamente com perda óssea ou perda do nível de inserção  $\geq 2$  mm comparativamente à última avaliação (De Araújo Nobre e col. 2015).

Após validação da base de dados informática, é efetuada a análise estatística por intermédio do *software* SPSS (versão 18.0, IBM, EUA). A partir da pontuação de risco acima ilustrada (Tabela II), a amostra é subdividida em 4 categorias (baixo risco, risco intermédio,

risco elevado e risco muito elevado). Após esta etapa, aplica-se o modelo preditivo à amostra da coorte (n = 520 pacientes). São aferidos os valores do risco relativo de incidência de doença peri-implantar e determinada a curva ROC de modo a identificar os melhores limites para discriminar os indivíduos de acordo com o seu nível de risco de incidência de patologia peri-implantar.

**Colheita de dados:** A colheita de dados é efetuada por intermédio de documentação indireta por preenchimento dos dados em suporte digital (Figura 9), através da consulta do ficheiro clínico do paciente (folhas de registo, radiografias, questionário médico, diário clínico), no qual registamos os dados referentes às variáveis que compõem o modelo preditivo.

**3.2.3 Objetivo 3** - Aferir a influência dos tempos de *recall* (tempo decorrido entre consultas de avaliação e manutenção) nas sub-amostras de risco de doença peri-implantar.

**Descrição geral:** Para atingir o objetivo proposto e a hipótese colocada foi planeado um desenho de estudo observacional analítico de caso-controlo aninhado na coorte do estudo 2 (Ernster 1994), com colheita de dados retrospectiva. O estudo 3 é efetuado com base nos resultados do estudo 2 e procede à classificação dos pacientes da amostra em casos (com doença peri-implantar) e controlos (sem doença peri-implantar).

**População:** Incluem-se todos os indivíduos que constituem a coorte seguida durante 5 anos do Estudo 2, classificando-os como:

- Casos: Indivíduos da coorte diagnosticados com doença peri-implantar;
- Controlos: Indivíduos da coorte não diagnosticados com doença peri-implantar.

**Critério de inclusão e exclusão:** Os critérios de inclusão consistiram em pacientes reabilitados com implantes no Centro de Implantologia e Reabilitação Oral Fixa Malo Clinic-Lisboa e com pelo menos cinco anos de seguimento. Como critérios de exclusão, os pacientes que não tenham sido seguidos no Centro de Implantologia e Reabilitação Oral Fixa Malo Clinic- Lisboa; Pacientes com fracasso dos implantes antes do primeiro ano de função (durante o período de osteointegração); Pacientes com complicações biológicas não resolvidas no primeiro ano de função (abcesso, infecção ou fístula) cujos sinais e sintomas se pudessem confundir com as manifestações clínicas de doença peri-implantar.

**Dimensão da amostra e processo de amostragem:** Considerando a dimensão amostral, a proporção de casos para o grupo de controlos é de 1 : 1. São selecionados todos os casos para serem incluídos no estudo. Os integrantes do grupo dos controlos são ordenados cronologicamente por data de realização da reabilitação e selecionados aleatoriamente por números aleatórios gerados com recurso a um programa informático obtido no sítio: [www.random.org](http://www.random.org). O tamanho amostral (n = 85 casos; n = 85 controlos), calculado tendo em conta um nível de significância de 5%, um poder estatístico de 80%, uma probabilidade de exposição aos indicadores de risco de 50% e uma correlação de exposição entre casos e

controlos de 3% (dados obtidos no Estudo 2), permite a deteção de indicadores de risco ou de proteção numa amplitude do *odds ratio* entre 0.403 e 2.45.

**Desenho/Análise estatística:** Para cada sub-grupo de risco dos casos e controlos, é calculado o tempo médio de *recall* (número total de consultas de manutenção efetuadas/tempo de seguimento). A definição da variável encontra-se descrita na tabela III:

Tabela III. Definição das variáveis do estudo 3: Aferir a influência dos tempos de *recall* (tempo decorrido entre consultas de avaliação e manutenção) nas subamostras de risco de doença peri-implantar.)

Área	Definição	Proveniência	Escala	Tipo
<b>Doença peri-implantar</b>	Doença peri-implantar, definida como a presença de bolsas peri-implantares $\geq$ 5mm diagnosticadas por intermédio da sondagem do sulco/bolsa peri-implantar com sonda calibrada a 0.25N; hemorragia à sondagem; perda óssea visível ao raio-x; perda do nível de inserção igual ou superior a 2mm. <sup>29</sup>	Consulta do processo clínico (registo de diagnóstico e/ou radiografia)	0- Não (controlos) 1- Sim (casos)	Nominal
<b>Perfil de risco para a doença peri-implantar</b>	Grupos de risco	Computado a partir da pontuação definida na Tabela II, considerando a presença ou ausência de indicadores de risco	1- baixo risco 2- risco moderado 3- risco elevado 4- risco muito elevado	Ordinal
<b>Recall</b>	Tempo médio de <i>recall</i> : (número total de consultas de manutenção efetuadas/tempo de seguimento), Recodificação para variável nominal.	Consulta do processo clínico	1- $\leq$ 6 meses 2- $>$ 6 meses	Nominal

É avaliada a diferença entre casos e controlos por intermédio de estatística inferencial (Qui-quadrado) e estimada a medida de efeito (risco relativo) e de impacto (risco atribuível proporcional) desse período de *recall* por intermédio dos seguintes passos e equações:

- 1) Cálculo da Incidência nos expostos ( $I_{Exp}$ );
- 2) Cálculo da Incidência nos não expostos ( $I_{Nexp}$ );
- 3) Cálculo do Risco Relativo por intermédio da fórmula:

$$Risco\ Relativo = \frac{I_{Exp}}{I_{Nexp}}$$

4) Cálculo do Risco Atribuível Proporcional por intermédio da seguinte fórmula (Cole e MacMahon 1971):

$$Risco\ Atribuível\ Proporcional = \left( 1 - \frac{1}{Risco\ Relativo} \right) \times 100$$

O nível de significância escolhido é de 0.05.

**Colheita de dados:** A colheita de dados é efetuada por intermédio de documentação indireta por preenchimento dos dados em suporte digital (Figura 9), através da consulta do ficheiro clínico do paciente (folhas de registo, radiografias, questionário médico, diário clínico), durante o processo de colheita de dados do Estudo 2. O observador que recolhe os dados desconhece o estatuto do indivíduo em estudo (caso ou controlo).

**3.2.4 Objetivo 4** – Identificar os factores associados ao prognóstico dos implantes com patologia peri-implantar, construir e validar um modelo preditivo do prognóstico de implantes com doença peri-implantar.

**Descrição geral:** Para atingir o objetivo 4 e a hipótese colocada foi planeado um desenho de estudo observacional de coorte com colheita de dados retrospectiva, de forma a identificar os possíveis factores associados ao prognóstico dos implantes com patologia peri-implantar (perda do implante ou reincidência da patologia).

**População:** A população deste estudo é constituída por pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos, reabilitados com implantes dentários nas instalações da Maló Clinic, com novos casos de patologia peri-implantar.

**Critério de inclusão e exclusão:** Os critérios de inclusão consistiram em pacientes reabilitados com implantes no Centro de Implantologia e Reabilitação Oral Fixa Maló Clinic-Lisboa, com um mínimo de um ano de seguimento após a cirurgia (de forma a prevenir a sobreposição com o fracasso precoce do implante), seguidos no centro clínico e que aceitaram participar por intermédio de consentimento informado (Anexo II). Como critérios de exclusão, os pacientes que recusem ou sejam incapazes de dar consentimento informado; pacientes que não tenham sido seguidos no centro clínico; pacientes que apresentem com bolsas peri-implantares superiores a 4 mm durante o primeiro ano de função; pacientes cujos implantes possuam o nível ósseo localizado no terço apical.

**Dimensão da amostra e processo de amostragem:** A amostra é constituída por 240 pacientes com diagnóstico de patologia peri-implantar de novo, que não apresentem os seguintes critérios de exclusão: pacientes que não tenham sido seguidos pela equipa da Maló Clinic; pacientes com implantes apresentando bolsas peri-implantares > 4 mm no primeiro ano de função.

Para o cálculo da dimensão amostral, assumimos a variável dependente “prognóstico do implante” (fracasso ou remissão), para uma probabilidade de fracasso de 50% no grupo de remissão (Esposito e col. 2012) e um risco relativo de 1.57 no grupo dos fracassos.

Dadas estas características, incluímos uma amostra de cerca de 100 pacientes (n=50 pacientes com implantes fracassados; n=50 pacientes sem fracasso dos implantes) para um nível de significância de 5% e poder estatístico de 80%.

Considerando uma eventual perda de seguimento de 20% dos doentes, são incluídos 120 pacientes (60 pacientes em cada grupo) para aferir os possíveis factores de prognóstico e 120 pacientes (60 pacientes em cada grupo) para testar a capacidade predictiva dos indicadores de prognóstico aferidos.

A amostra e respectivas observações (uniformização inter- e intra-observadores) encontram-se validadas previamente no estudo de vigilância epidemiológica (De Araújo Nobre e Maló 2017).

**Desenho/Análise estatística:** A metodologia de diagnóstico é constituída por métodos clínicos e radiográficos que permitem a correta classificação das variáveis. A variável dependente consiste no prognóstico do implante (remissão ou fracasso) (Esposito e col. 2013): O estado de remissão define-se como a manutenção de uma profundidade à sondagem  $\leq 4$  mm, e ausência de supuração, mobilidade, ou perda óssea durante 1 ano (avaliada por metodologia radiográfica estandarizada); O fracasso do implante define-se como a perda do implante, a manutenção ou reincidência da patologia dentro do ano de seguimento, caracterizada pela presença de profundidade à sondagem  $> 4$  mm, ou presença de supuração, mobilidade, ou perda óssea adicional (avaliada por metodologia radiográfica estandarizada).

As variáveis independentes analisadas encontram-se descritas e classificadas da seguinte forma (Chuang e col. 2002; Moy e col. 2005; Esposito e col. 2013; Ramanauskaite e col. 2014; De Araújo Nobre e col. 2014 a,b,c):

As variáveis demográficas idade em anos de vida e o sexo (masculino, feminino);

Os potenciais contribuintes causais: história de periodontite, presença de comorbilidades, hábitos tabágicos (fumador corrente), a proximidade do implante a outros dentes ou implantes (presença ou ausência), o comprimento do implante em milímetros, a superfície do implante (maquinada ou oxidada), a altura do pilar em milímetros, o tipo de material utilizado na prótese (cerâmico, metalo-cerâmico, metalo-acrílico ou acrílico), o tipo de dentição oponente (prótese removível, dentes naturais, prótese fixa dento-suportada ou

prótese fixa implanto-suportada), o tempo de seguimento da reabilitação em meses, a presença de placa bacteriana ao redor do implante, a presença de hemorragia ao redor do implante, a profundidade à sondagem basal ( $\leq 6$  mm,  $> 6$  mm), o nível ósseo de suporte do implante (terço coronal, médio ou apical), a incidência de complicações mecânicas, e a abordagem terapêutica no tratamento da patologia peri-implantar (não cirúrgica ou cirúrgica).

A definição em pormenor das variáveis encontra-se descrita na Tabela IV.

Tabela IV. Definição das variáveis do estudo 4 (Identificar os factores associados ao prognóstico dos implantes com patologia peri-implantar, construir e validar um modelo preditivo do prognóstico de implantes com doença peri-implantar).

Área	Definição	Proveniência	Escala	Tipo
<b>Caracterização demográfica</b>	Idade do participante em anos	Consulta do processo clínico	Resposta aberta	Contínua
	Sexo	Consulta do processo clínico	0-Feminino 1-Masculino	Nominal
<b>Prognóstico do implante</b>	Prognóstico do implante (remissão ou fracasso) durante 1 ano após diagnóstico. <sup>22</sup> Remissão: profundidade à sondagem $\leq 4$ mm, e ausência de supuração ou mobilidade; Fracasso: manutenção ou reincidência da patologia por intermédio de profundidade à sondagem $> 4$ mm, ou presença de supuração, ou mobilidade, ou perda óssea adicional	Consulta do processo clínico (registo de diagnóstico e radiografia)	0-remissão 1-fracasso	Nominal
<b>Estado de saúde</b>	Presença de comorbilidades	Consulta do processo clínico	0-ausência 1-presença	Nominal
	História de Periodontite	Consulta do processo clínico + radiografias	0-Não 1-Sim	Nominal
	Hábitos tabágicos	Consulta do processo clínico (registos de diagnóstico)	0-Não fumador 1- Fumador corrente	Ordinal
<b>Localização</b>	Proximidade do implante a outros dentes e implantes	Consulta do processo clínico e radiografia.	0-Desdentado 1-Implante localizado junto a dentes ou implantes	Nominal
<b>Reabilitação</b>	Tempo de seguimento da reabilitação em meses	Consulta do processo clínico	Resposta aberta	Contínua

Tabela IV (continuação)				
	Comprimento do implante medido em milímetros	Consulta do processo clínico (formulário da colocação de implantes)	1-7mm 2-8.5mm 3-10mm 4-11.5mm 5-13mm 6-15mm 7-18mm	Ordinal
	Superfície do implante	Consulta do processo clínico (formulário da colocação de implantes)	0-Maquinado 1-Rugoso	Nominal
	Altura do pilar medida em milímetros	Consulta do processo clínico (formulário da colocação de implantes)	1-1mm 2-2mm 3-3mm 4-4mm 5-5mm 6-6mm 7-7mm	Ordinal
	Tipo de dentição oponente	Consulta do processo clínico e radiografia	1-prótese removível 2-dentes naturais 3-prótese fixa dento-suportada 4-prótese fixa implanto-suportada	Ordinal
	Tipo de material utilizado na prótese	Consulta do processo clínico (formulário da colocação de implantes)	1-cerâmico 2-metalocerâmico 3-metalocrílico 4-acrílico	Ordinal
	Incidência de complicações mecânicas (fracturas, ou desapertos de componentes protéticos)	Consulta do processo clínico (registo de diagnóstico ou radiografia)	0-Não 1-Sim	Nominal
<b>Índices clínicos e radiográficos</b>	Presença de placa bacteriana ao redor do implante quando do diagnóstico	Consulta do processo clínico (registo de diagnóstico)	0-Não 1-Sim	Nominal
	Presença de hemorragia ao redor do implante quando do diagnóstico	Consulta do processo clínico (registo de diagnóstico)	0-Não 1-Sim	Nominal

Tabela IV (continuação)				
	Presença de bolsas peri-implantares superiores a 6 milímetros quando do diagnóstico	Consulta do processo clínico (registo de diagnóstico)	0-Não 1-Sim	Nominal
	Nível ósseo	Consulta do processo clínico (registo de diagnóstico ou radiografia)	1-1/3 coronal do implante 2-1/3 médio do implante 3-1/3 apical do implante	Ordinal
<b>Abordagem terapêutica</b>	Tipo de abordagem terapêutica no tratamento da patologia peri-implantar	Consulta do processo clínico (registo de diagnóstico)	0-não cirúrgica 1-cirúrgica	Nominal

Após validação da base de dados informática, é efetuada a análise estatística por intermédio do *software* SPSS (versão 18.0). É efetuada uma análise univariada para caracterização da amostra no que refere às variáveis independentes. A caracterização das variáveis nominais é efetuada por intermédio de tabelas de frequências absolutas e relativas. Por sua vez, a caracterização das variáveis contínuas é efetuada por intermédio das medidas de tendência central: média com respetivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e mediana; e medidas de dispersão (desvio padrão).

É efetuada uma análise bivariada para avaliar a diferença entre o grupo de pacientes com implantes fracassados e o grupo de pacientes com implantes em remissão relativamente às variáveis independentes. São aplicados testes estatísticos inferenciais para testar H<sub>0</sub>: Nas variáveis independentes nominais, a comparação entre os dois grupos é efectuada utilizando o Teste do Qui-Quadrado (desde que estejam presentes as condições de aplicabilidade, em caso contrário é aplicado o Teste exacto de Fisher, com complementação das medidas de V de Cramer ou o coeficiente de contingência). Os resultados são apresentados sob a forma de uma tabela, onde constam para cada uma das categorias das variáveis independentes a frequência absoluta e relativa em cada um dos grupos (fracasso e remissão) com cálculo do IC95% para as proporções. É também referido o valor do p do teste estatístico para cada uma das variáveis.

Para as variáveis independentes contínuas, é efectuada a verificação da normalidade (Kolmogorov-Smirnov). No caso de a normalidade se verificar é aplicado o teste t de Student (com o valor da estatística de teste e do valor p a considerar a depender da presença ou não da homogeneidade das variâncias definido pelo Teste de Levene). No caso de a normalidade não se verificar é aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney U. Os resultados são apresentados sob a forma duma tabela, onde constam para cada uma das variáveis independentes a média com IC95% em cada um dos grupos (fracasso e remissão), (com referência ao valor do p do teste estatístico para cada uma das variáveis). O nível de significância escolhido é de 5%.

As variáveis independentes identificadas individualmente como factores associados à incidência da patologia peri-implantar são novamente testadas em modelo de regressão logística multivariada. A introdução das variáveis independentes é efectuada por fases até à inclusão de todas as variáveis. Com este método serão identificadas as variáveis que mantêm o seu peso de associação ao prognóstico da patologia peri-implantar quando controlados simultaneamente os restantes factores. Desta forma identificam-se os factores independentes associados ao prognóstico de implantes com patologia peri-implantar. Os resultados são apresentados sob a forma duma tabela onde para cada variável identificada como factor independente são referidos os coeficientes  $\beta$ , o valor de p do teste e o risco relativo estimado com o IC95%.

**Colheita de dados:** Efectuada por intermédio de documentação indirecta por preenchimento dos dados em suporte digital (Figura 10), através da consulta do ficheiro clínico do paciente (folhas de registo, radiografias, questionário médico, diário clínico), no qual pretendemos identificar os principais factores associados ao prognóstico de implantes com patologia peri-implantar.

**Contribuição para a avaliação do prognóstico dos implantes dentários nos doentes com Patologia peri-implantar.**

N	I	S	HP	COM	FUM	PI	PROXI	CI	TSI	AP	TMUP	TDO	TSEG	PB	H	PS	NO	CMEC	ATPIP
---	---	---	----	-----	-----	----	-------	----	-----	----	------	-----	------	----	---	----	----	------	-------

Sigla	Descrição e codificação a utilizar
N	Número
I	Idade em anos de vida
S	Sexo (0:feminino; 1:masculino)
HP	História de Periodontite (0:ausência; 1:presença)
COM	Comorbilidades (0: ausência; 1: descrever)
FUM	Hábitos Tabágicos (0:ausência; 1: presença)
PI	Posição do implante
PROXI	Proximidade do implante a outros dentes ou implantes (0: sem proximidade; 1: proximidade)
CI	Comprimento do implante em milímetros
TSI	Tipo de superfície do implante (0:maquinado; 1:oxidado)
AP	Altura do pilar em milímetros
TMUP	Tipo de material utilizado na prótese (1:cerâmico; 2-metallo-cerâmico; 3-metallo-acrílico; 4-acrílico)
TDO	Tipo de dentição oponente (1-prótese removível; 2-dentes naturais; 3-prótese dento-suportada; 4-prótese implanto-portada)
TSEG	Tempo de seguimento da reabilitação em meses
PB	Placa bacteriana (0: ausente; 1:presente)
H	Hemorragia (0: ausente; 1:presente)
PS	Profundidade à sondagem (0: <=6mm; 1: >6mm)
NO	Nível ósseo de suporte do implante (1: 1/3 coronal; 2: 1/3 médio; 3: 1/3 apical)
CMEC	Complicações mecânicas (0: ausência; 1: presença)
ATPIP	Abordagem terapêutica no tratamento da patologia peri-implantar (0: não cirúrgica; 1: cirúrgica)

Projecto de Investigação para Dissertação de Doutoramento em Ciências e Tecnologias da Saúde (Epidemiologia)  
 Doutorando: Mestre Miguel de Araújo Nobre                                      Orientador: Professor Doutor Francisco Salvado

Fig. 10 Imagem ilustrativa do caderno de recolha de dados para o estudo 4.

### 3.3 Descrição dos métodos clínicos

Tal como referido no capítulo anterior, o conjunto de objetivos desta investigação foram elaborados no sentido da contribuição do prognóstico dos implantes dentários com doença peri-implantar, pelo que a presente investigação possui um cariz marcadamente clínico. Como tal, é importante a descrição dos métodos clínicos utilizados na definição da doença, na avaliação diagnóstica e na avaliação prognóstica.

O contexto das presentes avaliações concerne a consulta de avaliação clínica, profilaxia e manutenção. A doença peri-implantar foi definida como a presença de bolsas peri-implantares  $\geq 5$  mm diagnosticadas por intermédio da sondagem do sulco/bolsa peri-implantar com sonda calibrada a 0.25 N; hemorragia à sondagem; perda óssea visível ao raio-x comparativamente à última avaliação; perda do nível de inserção igual ou superior a 2 mm comparativamente à última avaliação (De Araújo Nobre e col. 2015).

Considerando a profundidade à sondagem é imperativo para uma reprodutibilidade dos resultados que o instrumento de avaliação seja uma sonda periodontal de plástica calibrada a 0.25 N (nesta avaliação foi utilizada a sonda Click-probe, Kerr Dental, Bioggio, Suíça) para que o exame não provoque danos no complexo peri-implantar. Conforme referido no capítulo 1, a hemorragia à sondagem consiste na avaliação do estado de saúde do complexo peri-implantar na sua porção apical, sendo efetuado no momento da medição da profundidade à sondagem.

A perda óssea é avaliada por intermédio de radiografias periapicais aos implantes. De forma a ser possível efetuar um diagnóstico preciso torna-se necessário efetuar radiografias aos implantes longitudinalmente de modo a monitorizar alterações nos níveis ósseos (Albrektsson e col. 2012). No âmbito desta investigação, para os primeiros três estudos foram protocolizadas radiografias no dia da inserção dos implantes, 4 meses após a cirurgia, um ano após a inserção dos implantes e anualmente após o primeiro ano de função. Para o estudo 4, foram protocolizadas radiografias no dia do diagnóstico e um ano após o diagnóstico. No entanto, a utilização da radiografia como meio auxiliar de diagnóstico foi efetuada sempre que necessário nas situações em que o diagnóstico ou prognóstico causassem dúvidas. Foi utilizada a técnica paralelométrica na obtenção das imagens radiográficas tendo sido utilizado um suporte radiográfico (Super-Bite, Kerr

Dental, Bioggio, Suíça) e o seu posicionamento ajustado manualmente para garantir a posição ortogonal da película. O critério de qualidade para avaliação das radiografias prendeu-se com a nitidez das espiras dos implantes. Cada radiografia foi digitalizada com uma definição de 300 dpi (HP Scanjet 4890, HP Portugal, Paço de Arcos, Portugal) e o nível ósseo analisado por intermédio de um *software* de imagem (Image J version 1.40 para Windows, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, Estados Unidos da América).

O nível de inserção clínico consiste numa medida clínica de avaliação, particularmente importante na situação em que as radiografias não permitam uma avaliação precisa do diagnóstico. O nível de inserção clínico nos implantes dentários é medido por intermédio da seguinte equação:

$$NI = PS + DIM$$

Onde:

NI = Nível de Inserção em milímetros;

PS = Profundidade à sondagem medida em milímetros;

DIM = Distância entre o ombro do implante e a margem da mucosa medida em milímetros: distância negativa (-), se o implante se encontrar submucoso ou positiva (+) se o implante se encontrar supramucoso.

A diferença de 2 mm entre avaliações do nível de inserção clínico é considerada significativa do ponto de vista diagnóstico (Esposito e col. 1998).

O índice de mobilidade consiste numa avaliação clínica da estabilidade do implante dentário (Maló e col. 2003). O índice de mobilidade é efetuado manualmente pela aplicação de movimentos laterais sobre o implante utilizando uma pinça e observação do comportamento do implante (Maló e col. 2003).

O índice de supuração consiste numa avaliação clínica da existência de infecção ativa num implante em função, associada a uma resposta inflamatória exacerbada e sugestiva de lesões avançadas (Mombelli e Lang 1994). O índice é efetuado por aplicação de pressão digital sobre o tecido mole ao redor do implante em função (Maló e col. 2006).

O índice de placa bacteriana utilizado (índice de placa bacteriana modificado; Mombelli e col. 1987) foi escolhido pela sua validade diagnóstica, suporte científico e facilidade de execução. Foi efetuado por intermédio da inserção da sonda periodontal plástica calibrada (Click Probe, Kerr Dental, Bioggio, Suíça) cerca de 1 mm no sulco/bolsa peri-implantar, percorrendo um círculo a toda a volta do implante dentário, sendo avaliada numa escala de 0 a 3 (Tabela V). Conforme descrito no capítulo 1, o índice de hemorragia utilizado (índice de hemorragia modificado; Mombelli e col. 1987) mede o estado de saúde do complexo peri-implantar na sua porção coronal. O índice é medido no mesmo passo da recolha do índice de placa bacteriana (o mesmo movimento serve para a recolha de ambos os índices) sendo avaliado cerca de 30 segundos após a execução do movimento ao redor do implante com a sonda periodontal plástica e avaliado numa escala de 0 a 3 (Tabela V).

Tabela V. Índice de placa bacteriana modificado e Índice de hemorragia modificado (Mombelli e col. 1987)

Índice de placa bacteriana modificado	Índice de hemorragia modificado
0: Ausência de placa bacteriana após passagem da sonda na margem gengival adjacente ao implante.	0: ausência de hemorragia após passagem da sonda na margem gengival adjacente ao implante.
1: Placa bacteriana apenas reconhecível após a passagem da sonda na margem gengival adjacente ao implante	1: Pontos hemorrágicos isolados visíveis.
2: Placa bacteriana visível a olho nú.	2: Hemorragia forma uma linha confluyente na margem.
3: Abundância de matéria mole.	3: Hemorragia severa ou profusa.

A sequência de recolha de dados nas consultas de diagnóstico, profilaxia e manutenção peri-implantares foi protocolizada da seguinte forma: Radiografia periapical, Índice de mobilidade, índice de supuração, índice de placa bacteriana modificado, índice de hemorragia modificado, profundidade à sondagem, nível de inserção clínico.

### **3.4. Bases de dados da investigação**

Os cadernos de recolha de dados para os 4 estudos foram criados no software Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Estados Unidos da América). Os dados foram introduzidos diretamente nos cadernos de recolha de dados digitais. Foram selecionados aleatoriamente 10% dos registos para verificação da precisão dos dados comparativamente às fontes de recolha de dados. Foram posteriormente criadas três bases de dados: A primeira base de dados para o estudo 1, a segunda base de dados para os estudos 2 e 3 e a terceira base de dados para o estudo 4. As bases de dados foram criadas por intermédio do *software* SPSS (versão 18, IBM) tendo sido efetuada a exportação dos cadernos de recolha de dados digitais para as bases de dados. Foi efetuado o controlo de qualidade das bases de dados com a verificação da precisão dos registos por comparação com os cadernos de recolha de dados digitais. Deste modo procurámos assegurar a ausência de erros sistemáticos, de registo ou de codificação que pudessem inviabilizar a análise estatística.

### **3.5. Estudos piloto, Orientação e discussão com o Comité de Tese**

Como fase preparatória no âmbito desta investigação, foram efetuados estudos piloto. O estudo piloto para os estudos 1 a 3 foi efetuado numa amostra aleatória de 64 pacientes, ao passo que o estudo piloto para o estudo 4 foi realizado numa amostra aleatória de 30 pacientes com doença peri-implantar (10 pacientes com remissão da doença e 20 pacientes sem remissão da doença). Os estudos piloto permitiram o pré-teste e revisão do formulário de recolha de dados assim como antecipar dificuldades no convite à participação de pacientes elegíveis, devido aos critérios de inclusão definidos no estudo ou de recusas à participação.

Todas as fases de investigação foram discutidas e validadas com o Orientador (Professor Doutor Francisco Salvado) e Comité de Tese (Professor Doutor Paulo Nogueira, Professor Doutor Evangelista Rocha, Professor Doutor Jan Peter Ilg). Das discussões resultou sempre o consenso no que respeita à metodologia empregue na presente investigação tendo em conta os seus objetivos.

### **3.6 Autorizações e aprovações da presente investigação**

Para a realização da presente investigação foram obtidas as seguintes autorizações/aprovações:

- Aprovação da Comissão de Ética para a Saúde da Maló Clinic (ofício 010/2013) obtida a 18 de novembro de 2013 (Anexo III);
- Autorização do Diretor Clínico da Maló Clinic para a realização da investigação obtida a 5 de maio de 2015 (Anexo IV);
- Aprovação do Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa (ofício CC-120) obtida a 29 de abril de 2015 (Anexo V);
- Aprovação da Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa obtida a 4 de dezembro de 2015 (Anexo VI).

### **3.7 Financiamento**

O financiamento da investigação ficou a cargo exclusivo do investigador.

## Referências

- de Araújo Nobre M, Maló P. Prevalence of periodontitis, dental caries, and peri-implant pathology and their relation with systemic status and smoking habits: Results of an open-cohort study with 22009 patients in a private rehabilitation center. *J Dent* 2017;67:36-42.
- De Araújo Nobre M, Mano Azul A, Rocha E, Maló P. Risk factors of peri-implant pathology. *Eur J Oral Sci* 2015;123:131-139.
- Rothman KJ, Greenland S, Poole C, Lash TJ. Causation and causal inference. In: Rothman KJ, Greenland S, editors. *Modern Epidemiology*, 2nd ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1998:6-20.
- Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham study risk score functions. *Stat Med* 2004;23:1631-1660.
- a. de Araújo Nobre MA, Maló PS, Oliveira SH. Associations of clinical characteristics and interval between maintenance visits with peri-implant pathology. *J Oral Sci* 2014;56:143-150.
- Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993;39:561-577.
- Ernster VL. Nested case-control studies. *Prev Med* 1994;23:587-590.
- Cole P, MacMahon B. Attributable risk percent in case-control studies. *Br J Prev Soc Med* 1971;25:242-244.
- Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Treatment of peri-implantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol* 2012;5:S21-S41.
- Esposito M, Grusovin MG, De Angelis N, Camurati A, Campailla M, Felice P. The adjunctive use of light-activated disinfection (LAD) with FotoSan is ineffective in the treatment of peri-implantitis: 1-year results from a multicentre pragmatic randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol* 2013;6:109-119.
- Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20:569-577.
- Chuang SK, Wei LJ, Douglass CW, Dodson TB. Risk factors for dental implant failure: a strategy for the analysis of clustered failure-time observations. *J Dent Res* 2002;81:572-577.
- Ramanauskaite A, Baseviciene N, Wang HL, Tözüm TF. Effect of History of Periodontitis on Implant Success: Meta-Analysis and Systematic Review. *Implant Dent* 2014;23:687-696.
- b. de Araújo Nobre MA, Maló P, Oliveira SH. The influence of implant location and position characteristics on peri-implant pathology. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 2014;3:125-129.
- c. de Araújo Nobre MA, Maló P. The influence of rehabilitation characteristics in the incidence of peri-implant pathology: a case-control study. *J Prosthodont* 2014;23:21-30.

- Albrektsson T, Buser D, Chen ST, Cochran D, DeBruyn H, Jemt T, Koka S, Nevins M, Sennerby L, Simion M, Taylor TD, Wennerberg A. Statements from the Estepona consensus meeting on peri-implantitis, February 2-4, 2012. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012;14:781-782.
- Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci* 1998;106:721-764.
- Maló P, Rangert B, Nobre M. "All-on-Four" immediate-function concept with Brånemark System implants for completely edentulous mandibles: a retrospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2003;5:S2-S9.
- Mombelli A, Lang NP. Clinical parameters for the evaluation of dental implants. *Periodontol* 2000 1994;4:81-86.
- Maló P, Nobre Mde A, Petersson U, Wigren S. A pilot study of complete edentulous rehabilitation with immediate function using a new implant design: case series. *Clin Implant Dent Relat Res* 2006;8:223-232.
- Mombelli A, van Oosten MA, Schurch E Jr, Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol* 1987;2:145-151.



## **4. RESULTADOS**



### **Notas prévias dos investigadores:**

Os resultados são apresentados neste capítulo pela ordem de publicação e dos objetivos tendo em conta a apreciação da presente investigação no que concerne a abordagem da doença peri-implantar, do diagnóstico ao prognóstico.

A presente investigação resultou na realização e submissão a publicação de três artigos científicos em revistas internacionais revistas por pares, indexadas no Pubmed/Medline e com elevado factor de impacto. Os mesmos são dispostos no presente capítulo na sua versão aceite para publicação em formato *facsimile*.

Na secção composta por cada manuscrito publicado, efetuamos uma contextualização, integração e resumo dos principais resultados incluindo a explicitação do papel do candidato na obtenção dos mesmos.

#### **4.1 Frações atribuíveis, indicadores de risco modificáveis e estratificação do risco utilizando uma pontuação de risco para a doença peri-implantar.**

O segundo artigo científico intitulado *“Attributable fractions, modifiable risk factors and risk stratification using a risk score for peri-implant pathology.”* Refere-se a três aspetos da investigação, a saber: a construção do algoritmo de risco para a doença peri-implantar; a estimativa das frações atribuíveis dos indicadores de risco que compuseram o algoritmo; e a aplicação do algoritmo de previsão do risco na amostra.

Esta segunda publicação compreende o primeiro objetivo e respetiva hipótese da presente investigação. Conforme colocado em hipótese, registaram-se níveis de incidência crescentes correspondentes ao aumento das pontuações totais indicativas de perfis de risco mais graves: A distribuição da incidência da doença peri-implantar pelos grupos de risco foi de 2.2%, 11.5%, 37.6% e 86.4% para os níveis de risco baixo, médio, elevado e muito elevado, respetivamente. O algoritmo registou uma sensibilidade 88.2%, uma especificidade de 90.9%, uma precisão de 89.6%, uma razão de verosimilhança dos positivos de 9.69 e uma razão de verosimilhança dos negativos de 0.13, para um ponto de corte ótimo de 31%; A performance do modelo registou uma AUC (IC 95%) de 0.963 (0.950; 0.976). Do mesmo modo, a estimativa da fracção atribuível ditou um valor cumulativo de 95% de casos que poderiam ser evitados se a exposição a seis indicadores de risco modificáveis fosse suprimida: falha no interface protético compreendendo o desajuste passivo ou desaperto de componentes protéticos (5%), placa bacteriana (31%), hemorragia (18%), material metalo-cerâmico (26%) e interação entre a presença de placa bacteriana e a proximidade de dentes ou implantes (15%).

A performance do algoritmo de risco foi de encontro às melhores expectativas dos investigadores na criação de uma ferramenta útil de discriminação do risco de doença peri-implantar, sendo composta por indicadores de risco que do ponto de vista epidemiológico cumprem vários critérios de causalidade como: a força de associação, consistência, especificidade, precedência temporal, plausibilidade biológica, coerência, evidência experimental e analogia (Fedak e col. 2015). No entanto, o algoritmo de risco carece de validação numa amostra distinta da sua derivação. Conforme ilustrado pela estimativa da fracção atribuível (Rothman e col. 1998), dos indicadores de risco que compõem o

algoritmo, a exposição aos mesmos é passível de ser evitada na maioria das vezes com ganhos de saúde evidentes.

O papel do candidato na obtenção dos resultados consistiu na execução de todas as etapas desde o planeamento, recolha de dados, análise estatística, escrita e submissão a publicação, sob supervisão do Orientador.

Este artigo foi submetido à revista *Journal of Prosthodontic Research* e encontra-se publicado em versão definitiva desde o ano 2017 (Anexo VII).

## **Attributable fractions, modifiable risk factors and risk stratification using a risk score for peri-implant pathology.**

Article type: Original research.

Quantity of reprint: Reprint-0

Abbreviated title: risk in peri-implant pathology

Key words: dental implants, risk scores, pathology, risk factors, risk prediction, peri-implantitis, peri-implant pathology

Miguel de Araújo Nobre<sup>1,2</sup>; RDH, MSc Epi; António Mano Azul<sup>3</sup>;MD; Evangelista Rocha<sup>1</sup>, MD,PhD;

Paulo Maló<sup>2</sup>, DDS, PhD; Francisco Salvado, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, University of Lisbon, Portugal

<sup>2</sup> Malo Clinic Lisbon, Portugal

<sup>3</sup>Integrated Clinic or Oral Medicine, Lisbon, Portugal

Running title: Risk scores for peri-implant pathology

Correspondence:

Miguel de Araújo Nobre

Faculty of Medicine, University of Lisbon,  
Avenida Professor Egas Moniz, Edifício Egas Moniz, 1600, Lisboa, Portugal.  
Telephone: +351 932185661  
Fax: +351 217 266 965

e-mail: mignobre@gmail.com;

Number of pages in the text: 18

Number of tables: 5

Number of figures: 5

## **Attributable fractions, modifiable risk factors and risk stratification using a risk score for peri-implant pathology.**

### **ABSTRACT**

**Purpose:** This study aimed to estimate the impact of risk factors for peri-implant pathology, to identify potentially modifiable factors, and to evaluate the accuracy of the risk algorithm, risk scores and risk stratification.

**Methods:** This retrospective case-control study with 1275 patients (255 cases; 1020 controls) retrieved a model according to the predictors: history of Periodontitis, bacterial plaque, bleeding, bone level, lack of passive fit or non-optimal screw joint, metal-ceramic restoration, proximity to other implants/teeth, and smoking habits. Outcome measures were the attributable fraction; the positive and negative likelihood ratios at different disease cut-off points illustrated by the area under the curve statistic.

**Results:** Six predictors may be modified or controlled directly by either the patient or the clinician, accounting for a reduction in up to 95% of the peri-implant pathology cases. The positive and negative likelihood ratios were 9.69 and 0.13, respectively; the area under the curve was 0.96; a risk score was developed, making the complex statistical model useful to clinicians.

**Conclusions:** Based on the results, six predictors for the incidence of peri-implant pathology can be modified to significantly improve the outcome. It was possible to stratify patients per risk category according to the risk score, providing a tool for clinicians to support their decision-making process.

## 1. INTRODUCTION

Peri-implant pathology represents a group of multifactorial situations that may affect negatively the successful outcome of implant supported restorations: The biological and biomechanical factors seem to play a significant role in the pathogenesis of this condition [1]. Peri-implant pathology is currently suggested to be considered as a separate pathological entity from Periodontitis based on the differences of genetic expression [2,3]. Furthermore, current considerations for peri-implant pathology include different theories that waive the purely infection-driven mechanism as the only causal component: Several authors proposed marginal bone loss to be dependent on different mechanisms such as a complication of a dis-balanced foreign body reaction that could be followed by a secondary biofilm-mediated infection [4,5]; or the combination of numerous background factors, including patient characteristics together with poorly constructed implants placed by untrained clinicians [6]. Compromised implants due to peri-implant pathology can manifest different features on the clinical aspect, including inflammatory signs of the soft tissue, marginal bone resorption, probing pocket depths higher than 4 mm, suppuration, bleeding on probing, or hyperplasia [7-10], with these signs occurring alone or in combination, sometimes with absence of symptomatology [11,12]. Other pathological features in compromised implants are related to a traumatic process [13-15] such as a radiographic evidence of periapical or marginal bone destruction (through micro fractures that lead to a bone defect) with absence of inflammation at least in an initial stage [7,16]. These manifestations of peri-implant pathology are not to be mistaken with implant failures, that usually present clinical mobility, inflammatory signs, bleeding on probing, peri-implant pockets over 4 mm, and fibrous encapsulation or radiological bone loss present in its apical third (visible at a radiological level) [17-21].

These potential different features together with the multifactorial origin may represent a challenge for clinicians to correctly diagnose and acknowledge the risk that a patient is for developing peri-implant pathology. Moreover, it is important to disclose the specific impact of each risk factor, especially the risk factors that can be modified or prevented, in order to increase the probability of a good outcome.

The attributable fraction (AF) consists in an epidemiological tool (an impact measure of effect) to attest the percentage of situations that could be prevented if the

exposure to the risk factor was eliminated [22]. For peri-implant pathology, the importance of controlling risk factors for the incidence of the condition can be illustrated through the estimation of AF of the cases exposed regarding the risk factors, as some risk factors may be possible to be controlled either by the clinician or the patient, and this way decrease risk.

The existence of risk algorithms for disease modeling assumes an important role in modern Medicine, representing an important tool for clinicians [23] in the diagnosis and decision process, furthermore when risk stratification strategies are included. The evaluation of these models can be performed through the application of a receiver operating characteristic curve (ROC curve) [24,25] and provides a pure index of accuracy, by demonstrating the limits of a test's ability to discriminate between alternative states of health over the complete spectrum of operating conditions.

The aims of this study were: 1) to estimate the impact for each variable identified as a risk factor for the incidence of peri-implant pathology; 2) to identify factors potentially modifiable by the clinician or the patient; 3) to evaluate the accuracy of the risk algorithm, risk scores and risk group stratification.

## 2. Materials and methods (Method of research)

This retrospective case-control study was approved by the National Commission of Data Protection (Portugal) and the Faculty of Medicine-University of Lisbon Ethical Board (Process 2237/09, Authorization 1976/2009). Informed consent was provided by the participants.

### 2.1 Participants, setting and context

The study population consisted of patients over 18 years, of both sexes, rehabilitated with dental implants from the Nobel Biocare system at the Center for Implantology and Fixed Oral Rehabilitation - Malo Clinic Lisbon.

The participants were selected from a defined list of 346 patients with peri-implant pathology and 1417 patients without peri-implant pathology. From these, there were 66 cases and 317 controls excluded due to incomplete or missing records and refusal to

participate; 10 cases and 20 controls were included in a pilot study and excluded from the main study, and 15 cases and 60 controls excluded in the analytical phase due to bone level localized on the implants' apical third. The sample where the risk algorithm originated, consisted of 1275 individuals of both genders, with 255 patients with peri-implant pathology (cases) and 1020 patients with healthy peri-implant complex (controls), matched for age (2 years range), gender, and follow-up time of implant placement (2 months range). Peri-implant pathology was defined as the presence of peri-implant pockets  $\geq 5$  mm; bleeding on probing; concurrent presence of vertical bone loss visible in the periapical radiograph compared to the previous evaluation; attachment loss  $\geq 2$  mm compared to the previous evaluation [26-30]. Healthy patients were defined per denial of peri-implant pathology. The unit of analysis was the patient, and in the situation of more than one implant respecting the inclusion criteria, the implant was selected using a random sequence generator from [www.random.org](http://www.random.org). The dental implants inserted in this study were from the Nobel Biocare system (Brånemark system, NobelSpeedy, Nobel Biocare AB, Gothenburg, Sweden).

This study is part of a series of exploratory studies for predictors of peri-implant pathology [26-30]: Patient enrolment took place between January and July 2009, the preliminary inferential studies [26-29] took place between July 2009 and October 2012, and the final multivariable studies between October 2012 and February 2015 with the development and publication of the risk model [30] using conditional logistic regression. The risk algorithm derived from the conditional logistic regression model was the following:

$$(2.943 \times \text{history of Periodontitis}) + (1.271 \times \text{bacterial plaque}) + (2.634 \times \text{bone level on the implants' medium third}) - (0.191 \times \text{smoking habits}) + (1.069 \times \text{bleeding}) + (1.382 \times \text{metal-ceramic prostheses}) - (0.911 \times \text{metal-acrylic prostheses}) + (0.582 \times \text{acrylic-resin prostheses}) + (1.771 \times \text{lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint}) - (0.822 \times \text{proximity of other teeth or implants}) + (1.460 \times \text{bacterial plaque} * \text{proximity of other implants or teeth})$$

## 2.2 Outcome measures

The primary outcome measure was the estimation of the attributable fraction (AF) for each risk factor when controlled for the presence of other risk factors. The AF illustrated the

percentage of cases that could hypothetically be prevented if the exposure to that specific risk factor could be prevented.

The secondary outcome measure was the calculation of the positive and negative likelihood ratios for the model in order to illustrate the estimation of the probability of disease in individual patients at optimum cut-off value (using the ROC curve) [23]. These calculations included the development of a risk score for the individual patient to allow identifying patients in different degrees of risk for the incidence of peri-implant pathology. The practical use of the model was illustrated using 2 real-life clinical situations.

### 2.3 Statistical analysis

The estimation of the attributable fraction of the cases exposed to risk factors for peri-implant pathology was performed through the following equation according to the odds ratio of exposure [22]:

$$AF = \frac{A1+}{M1+} \frac{OR-1}{OR}$$

Where: AF= Attributable fraction; A1+=Number of disease among exposed subjects; M1+=Number of disease; OR=Odds ratio

Positive (LR+) and negative (LR-) likelihood ratios were calculated according to the sensitivity and specificity values [31] at optimum cut-off value.

ROC curve analysis was performed, with indication of the area under the curve and 95% confidence intervals (95% CI). Agreement or difference between predicted and observed events (calibration) was assessed using the Hosmer-Lemeshow chi-square estimates. The level of significance chosen was 5% ( $\alpha < 0.05$ ).

For presentation and implementation of this model, we developed a score chart based on previously described statistical methods [32-36]: Scores for each predictor were obtained based on the beta coefficient retrieved from the prediction model after bootstrapping based on 1000 bootstrap samples with bias corrected accelerated confidence intervals. Total scores were calculated respectively, applying the following rule: the risk factor which had minimum beta coefficient (acrylic prosthesis: 0.582) was assigned a predict point 1 and the predict points for the other variables were based on the ratio of beta coefficient of each variable to the minimum beta coefficient variable (acrylic prosthesis) [32].

In order to compare the incidence of peri-implant pathology, the patients were divided into 4 risk groups. No reliable cutoff points for the incidence of peri-implant pathology risk estimation were available in the literature. We therefore chose to apply cutoff points for the 4 risk groups that were multiples of the pre-analysis risk (matching phase; 1 case/4 controls= 20% incidence), specifically at: half the pre-analysis risk (10%), the pre-analysis risk (20%), and twice the pre-analysis risk (40%) [33]. The risk score discrimination was expressed by the C statistic (95%CI) [33].

Statistics were performed using the SPSS version 17 (Statistical Package for Social Sciences, IBM SPSS, Chicago, USA).

### 3. Results (Performance)

#### 3.1 Sample and cases profile

A sample of 1275 patients was included in this study with an average (standard deviation) age was 55.8 years (10.2), and 62.7% of female patients. The sample had 255 cases with peri-implant pathology and 1020 controls without peri-implant pathology.

Considering the 255 cases with peri-implant pathology, there were 112 different combinations of the models' risk factors. Table 1 outlines the 20 condition profiles responsible for 50% of the cases, each profile sharing at least 4 patients. Peri-implant pathology was present in different combinations, establishing itself as a group of multifactorial situations.

Considering the frequency of predictors, higher frequencies were registered for the cases relative to controls for the variables history of Periodontitis, smoking habits, lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint, bone level, bacterial plaque, bleeding, metal-ceramic prosthesis, acrylic-resin prosthesis, and the interaction between bacterial plaque and proximity of other teeth or implants; on the other hand, higher frequencies were registered for the controls compared to cases for the variable proximity of the implant to other teeth and implants (Table 2).

#### 3.2 Outcome measures

##### 3.2.1 Attributable Fraction (AF)

The AF for the variables included in the risk algorithm is presented in Table 3. The variable with a higher AF was history of Periodontitis (0.74), followed by bone level in the implants' middle 1/3 (0.31), bacterial plaque (0.31), metal-ceramic material used in the restoration (0.26), bleeding (0.18), the interaction between bacterial plaque and proximity of other implants or teeth (0.15), and lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint (0.05).

### 3.2.2. LR+, LR-, ROC curve, and risk groups

At the optimum cut-off value, the LR+ was 9.69, while the LR- was 0.13 (Table 4).

The ROC curve for the regression model with all possible cutoff points is presented in Figure 1. The model had an area under the curve equal to 0.96 95% CI: [0.95, 0.98] ( $p < 0.001$ ). The optimum cut-off point (Table 3) for the model was 31%.

Patients were divided into 4 risk groups based on multiples of the pre-analysis risk (20%): low risk (less than half the pre-analysis risk); moderate risk (half to less than one times the pre-analysis risk); high risk (one to less than 2 times the pre-analysis risk); and very high risk (twice or more times the pre-analysis risk). The observed incidence of peri-implant pathology in the low-, moderate-, high-, and very-high-risk groups was 2%, 12%, 38% and 86%, respectively; with a risk score discrimination (95% CI) of 0.844 (0.806; 0.883) (Table 5).

### 3.3. Model illustration

Two real-life clinical situations were used to demonstrate the practical use of the risk score (Figures 2-5). Case 1: A 63 year-old male non-smoker patient, with a history of Periodontitis, partially rehabilitated in March 2005 with 2 implants (positions #14, #16) in immediate function; overcame the osseointegration period uneventfully, and had clinical maintenance appointments with a 6 months recall regimen. Peri-implant pathology was diagnosed after three years of function, on implant #14 (Figure 2). On April 2006 (one year of follow-up; two years before diagnosis), the patient was on the very-high-risk category (Figure 3), a situation that remained unchanged in October of 2006. On April 2007, the patients' oral hygiene improved with absence of bacterial plaque and bleeding, and the patients' risk decreased to a high-risk category (Figure 3). On October 2007 (6 months before diagnosis) the patient's oral hygiene decreased to the levels of the previous year

and the patients' risk again increased to a very-high-risk category; the condition was diagnosed 6 months later.

A second patient, a 59 year-old male non-smoker patient, was partially rehabilitated in May 2001 with 2 implants (positions #11, #21) in immediate function, overcame the osseointegration period uneventfully, and had clinical maintenance appointments with a 6 months recall regimen. Peri-implant pathology was diagnosed after 6 years and 8 months of function, on implant #21 (Figure 4). During the first 4 years of function, the patient was on a high-risk category (Figure 5). In 2006, bleeding was registered around the implants and the patients' risk increased to a very-high-risk category (Figure 5). On February 2007 (11 months before diagnosis) the clinical signs were maintained, together with an abutment screw loosening registered in implant #21, which increased even more the patients' risk score (Figure 5). On January 2008, peri-implant pathology was diagnosed (patient asymptomatic), with a re-incidence of the abutment screw loosening.

#### 4. Discussion

This study evaluated the impact of risk factors retrieved from a risk algorithm through the attributable fraction and developed a risk score that enabled risk stratification to predict peri-implant pathology.

The Attributable Fraction estimates in the exposed cases allowed quantifying the impact that the absence of exposure to the predictors would have on the incidence of peri-implant pathology. However, these estimates should be interpreted with caution since first, it assumes that there are no bias (nevertheless the potential bias on a case-control study if the outcome is not rare), and second, that the removal of exposure to a risk factor for peri-implant pathology would not affect the other competitor risk factors [22]: for example, part of the number of patients with bleeding could be directly affected by the exposure to bacterial plaque. From the risk factors for the incidence of peri-implant pathology included in the risk model, there are several exogenous factors that are possible to control either by the patient or the clinician. From the point of view of the patient, the effects of bacterial plaque, either independently or in combination with the proximity of the implant to other teeth or implants (that can act as a reservoir of bacteria) [37] and the effect of bleeding, are potentially modifiable at least to some extent through a daily and effective oral hygiene

in order to prevent the formation of Bacterial plaque [1,38-40] and consequently bleeding (a clinical manifestation of an ongoing inflammatory reaction on the peri-implant complex) [38,39]. The attributable fraction of peri-implant pathology accounts for 31%, 15%, and 18% for the risk factors Bacterial Plaque, the interaction Bacterial Plaque \* Proximity of the implant to teeth and other implants, and bleeding, respectively. Smoking is another factor that is modifiable by the patient, given its potential to negatively affect the implants' failure rate, the risk of post-operative infections and marginal bone loss [41]. From the point of view of the clinician, the factors related to the lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint, and the type of material used in the restoration are both potentially modifiable. The lack of prosthetic fit relates to an error in the manufacture of the prosthesis, either clinical, laboratorial, or both. The use of computer assisted designed / computer assisted manufacture technologies (CAD/CAM) should allow a more uniform passive fit to the prosthesis [42,43]. The non-optimal screw joint, translated to a loosening of prosthetic components is one of the possible signs of occlusal overloading [15], the primary cause of biomechanical implant complications, positively associated with bruxism [43]. Its management/prevention includes a control of the patients' occlusion by the clinician [15]. The type of material used in the restoration can be controlled on the basis of a tradeoff between the material surface roughness, with the ceramic presenting a smoother surface compared to acrylic resin, potentially reducing the probability of bacterial plaque accumulation; and the capacity of reducing the concentration of occlusal stress, with acrylic-resin biomechanically more favorable [44,45]. A retrospective study [46] to identify the type, frequency and risk factors for the occurrence of complications in dental implants, reported that of three risk factors discovered (smoking, surgical technique and reconstruction procedures) at least two can be modified by the clinician, allowing to positively influence the outcome of the rehabilitation and increasing the odds for success. Applying the estimated attributable fraction for peri-implant pathology, potential reductions of 26% and 5% could be reached when eliminating the exposure to metal-ceramic prosthesis and to lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint, respectively, accounting for an overall maximum of 31% potential reduction in disease incidence.

The risk factors history of Periodontitis and bone level, with an attributable fraction of 74% and 31% respectively, are likely to be modified only as an academic hypothesis, given that completely removing the exposure to history of Periodontitis would represent a decrease

in the number of patients rehabilitated with dental implants in a first place, since natural teeth would still be present and in function; on the other hand, the removal of exposure to the variable bone level could be hypothesized by narrowing the inclusion criteria for rehabilitation with dental implants. This would mean not inserting implants in the presence of more challenging conditions such as extremely atrophic jaws, dehiscences or fenestrations that would translate in an implant inserted in low bone quantity. In this clinical scenario, implants would be inserted virtually only in residual bone which would imply a much smaller treatment scope in the population, but a decrease in the probability of complications. The inclusion of the variable bone level as a risk factor may be subject of discussion and justifies further explanation as it is imperative to discriminate between bone level and bone loss: Bone level symbolizes an end result, defined by the amount of implant surface covered by bone. Lower bone levels can be the product of bone loss (for example the product of peri-implant pathology) or influenced by different situations such as bone quantity or quality at implant insertion, implant length, or by physiological marginal bone resorption in the course of follow-up, none of the latter related to peri-implant pathology [47]. Furthermore, it is important to point out that bone levels were registered in the absence of peri-implant pathology at clinical appointments that preceded the reference date for cases and controls [30], in situations of stability derived from non-pathological events, and therefore enabling the use of this variable as a potential risk factor from a causality point of view.

It is clear that although peri-implant pathology constitutes a group of multifactorial situations as established in the model and case profiling of our study, there are several factors that could potentially be modified either through a good planning or an effective control, and this way reducing the incidence or at least the severity of disease, increasing the likelihood of a successful implant supported rehabilitation. Both Moy et al. [48] and Chuang et al. [49] when dealing with the risk factors for implant failure, stressed the importance of anticipating outcomes/ controlling risk factors as an essential part of risk management in implant practice, allowing clinicians to take informed decisions and refine the treatment plan to enhance outcomes.

The comparison of the attributable fraction results inferred from this model with the results of the bivariate analysis studies [26-29] revealed an average overestimation of the attributable fraction of the risk factors of about 46% in the bivariate analysis studies:

History of Periodontitis was overestimated in about 20% [27], bacterial plaque, bone level, metal-ceramic prosthesis, and the interaction between bacterial plaque and proximity of other implants or teeth were overestimated in about 50% [26,28,29], bleeding was overestimated in about 60% [28]. These differences can be explained by the control for the presence of other variables of interest/confounders (such as smoking and bacterial plaque) in the risk model using a conditional logistic regression analysis [50] in addition to matching, which provided the risk model that yielded more realistic results. The variable smoking habits was included in the regression model (and corresponding risk score) in the pre-analysis step and maintained after the analytical step, despite the significant effect in the bivariate analysis (OR= 2.0), and the non-significant effect in the multivariable analysis. The reason for this inclusion was due to its potential role as a risk factor and/or strong confounding factor in association with history of periodontitis [51] (smoking habits correlating with both peri-implant pathology and history of periodontitis). The literature demonstrates both these potential roles for smoking habits as a potential risk factor for implant failure and marginal bone loss [41]; and for peri-implant pathology, where in a meta-analysis, a two-fold increase in the risk ratio of peri-implant pathology was estimated when considering the implant-based meta-analysis, while a non-significant risk ratio was estimated when considering the patient-based meta-analysis [52].

Clinically, likelihood ratios provide a summary of how many times patients with the condition were more or less likely to have that particular result than patients without the condition [31]. Considering the LR+ of the model at a 31% cutoff point, a patient with peri-implant pathology was almost ten times more likely to have a positive test compared to a patient without peri-implant pathology; while considering the LR-, patients without peri-implant pathology were almost 8 times ( $1/0.13$ ) more likely to have a negative test than individuals with peri-implant pathology. Illustrating these results, the ROC curve of the risk algorithm rendered an area under the curve between  $0.9 \leq \text{ROC} < 1.0$ , a situation that could be considered as potentially achieving an excellent accuracy [53].

Risk scores can be very helpful for both patients and clinicians. The advantages of the points system were previously exposed for a different condition, nevertheless retaining their validity and application for peri-implant pathology [34]. Risk scores can be used for motivating patients to change risk factors so as to reduce their peri-implant pathology risk. Considering the clinicians, the risk score is an approach for making complex statistical

models useful, simplifying the assessment of the multi-factorial nature of peri-implant pathology and also the incorporation into clinical practice. It represents an effort to make available a tool for clinicians to aid in their decision-making process regarding treatment and to assist them in motivating patients toward healthy behaviors.

The limitations of this study included the type of longitudinal evaluation (retrospective), the study design (case-control study), which allows only an estimation of the relative risk in the population; the study conduction in a single centre; and one implant system, which implies that the extrapolation of results should be made with caution. Also the number of cases included did not allow to apply analytical methods in sub samples which would have contributed to a higher internal validity, or to discriminate by age and gender. Larger studies with heterogeneous populations and prospective design are needed in the future to further refine the model or create new models with increased external validity.

## 5. Conclusions

Considering the results, avoiding exposure to modifiable risk factors such as bacterial plaque and bleeding (by the patient), and lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint and metal-ceramic prosthesis (by the clinician), can account for a potential reduction in the incidence of peri-implant pathology of up to 72% and 31%, respectively, with significant impact in public health gains. It was possible to stratify risk into 4 groups (low, moderate, high and very-high risk) with good discrimination, based on the risk algorithm for predicting peri-implant pathology.

## REFERENCES

1. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: treatment of peri-implantitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD004970. doi: 10.1002/14651858.CD004970.pub5.
2. Becker ST, Beck-Broichsitter BE, Graetz C, Dorfer CE, Wiltfang J, Hasler R. Peri-implantitis versus periodontitis: functional differences indicated by transcriptome profiling. *Clin Implant Dent Relat Res* 2014; 16:401-11.
3. Carcuac O, Berghlundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontal lesions. *J Dent Res* 2014; 93: 1083-8.
4. Albrektsson T, Dahlin C, Jemt T, Sennerby L, Turri A, Wenneberg A. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clin Implant Dent Relat Res* 2014; 16:155-65.
5. Trindade R, Albrektsson T, Tengvall P, Wenneberg A. Foreign body reaction to biomaterials: On mechanisms for buildup and breakdown of osseointegration. *Clin Implant Dent Relat Res* 2014 Sep 25. doi: 10.1111/cid.12274.
6. Qian J, Wenneberg A, Albrektsson T. Reasons for marginal bone loss around oral implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012; 14: 792-807.
7. Piatelli A, Scarano A, Piatelli M. Histologic observations on 230 retrieved dental implants: 8 years' experience (1989-1996). *J Periodontol* 1998; 69:178-84.
8. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol* 2008; 35:292-304.
9. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol 2000* 2010; 53:167-81.
10. Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23:182-90.
11. Mombelli A, Lang NP. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontol 2000* 1998; 17:63-76.
12. Mombelli A. Prevention and therapy of peri-implant infections. In: Lang NP, Lindhe J (eds). *Proceedings of the 3rd European Workshop on Periodontology*. London, United Kingdom: Quintessence Publishing, 1998,281-99.

13. Meffert RM. Research in implantology at Louisiana State University School of Dentistry. *Int J Oral Implantol* 1990; 6:15-21.
14. Ayanco L, Sheridan PJ. Development and treatment of retrograde peri-implantitis involving a site with a history of failed endodontic and apicoectomy procedures: a series of reports. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001; 16:412-7.
15. Fu JH, Hsu YT, Wang HL. Identifying occlusal overload and how to deal with it to avoid marginal bone loss around implants. *Eur J Oral Implantol* 2012; 5:S91-S103.
16. Uribe R, Penarrocha M, Sanchis JM, Garcia O. Marginal periimplantitis due to occlusal overload. A case report. *Med Oral* 2004; 9:160-162, 159-60.
17. Zablotsky MH. A retrospective analysis of the management of ailing and failing endosseous dental implants. *Implant Dent* 1998; 7:185-91.
18. El Askary AS, Meffert RM, Griffin T. Why do dental implants fail? Part I. *Implant Dent* 1999; 8:173-85.
19. Ashley ET, Covington LL, Bishop BG, Breault LG. Ailing and failing endosseous dental implants: a literature review. *J Contemp Dent Pract* 2003; 4:35-50.
20. Tabanella G, Nowzari H, Slots J. Clinical and microbiological determinants of ailing dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2009; 11:24-36.
21. Sakka S, Coulthard P. Implant failure: etiology and complications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16:e42-4.
22. Rothman KJ, Greenland S, Poole C, Lash TJ. Causation and causal inference. In: Rothman KJ, Greenland S, editors. *Modern Epidemiology*, 2nd ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998, p. 6-20.
23. Zweig MH, Campbell G. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39:561-77.
24. Lusted LB. Decision making studies in patient management. *N Engl J Med* 1971; 284:416-24.
25. Lusted LB. Signal detectability and medical decision-making. *Science* 1971; 171:1217-9.
26. De Araújo Nobre MA, Maló P. The influence of rehabilitation characteristics in the incidence of peri-implant pathology: a case-control study. *J Prosthodont* 2014;23:21-30. doi: 10.1111/jopr.12114. Epub 2014 Jan 2.

27. De Araújo Nobre M, Maló P, Antunes E. Influence of systemic conditions on the incidence of periimplant pathology: a case-control study. *Implant Dent* 2014;23:305-10. doi: 10.1097/ID.0000000000000071.
28. De Araújo Nobre M, Maló PS, Oliveira SH. Associations of clinical characteristics and interval between maintenance visits with peri-implant pathology. *J Oral Sci* 2014;56:143-50.
29. Nobre De AM, Maló PS, Oliveira SH. The influence of implant location and position characteristics on peri-implant pathology. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 2014;22:125-9.
30. De Araújo Nobre M, Rocha E, Mano Azul A, Maló P. Risk factors for peri-implant pathology. *Eur J Oral Sci* 2015; 123: 131-9.
31. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatr* 2007; 96:487-91.
32. Kobayashi D, Takahashi O, Ueda T, Deshpande GA, Arioka H, Fukui T. Risk factors for adverse reactions from contrast agents for computed tomography. *BMC Med Inform Decis Mak* 2013; 13: doi: 10.1186/1472-6947-13-18.
33. Van Lammeren GW, Catanzariti LM, Peelen LM, De Vries JP, De Kleijn DP, Moll FL, Pasterkamp G, Bots ML. Clinical prediction rule to estimate the absolute 3-year risk of major cardiovascular events after carotid endarterectomy. *Stroke* 2012; 43:1273-8.
34. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med* 2004; 23:1631-60.
35. Mrdovic I, Savic L, Krljanac G, Asanin M, Lasica R, Djuricic N, Brdar N, Marinkovic J, Kocev N, Perunicic J. Simple risk algorithm to predict serious bleeding in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: RISK-PCI bleeding score. *Circ J* 2013; 77:1719-27.
36. Hermsen ED, Zapapas MK, Maiefski M, Rupp ME, Freifeld AG, Kalil AC. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. *Crit Care* 2011; 15:R198. doi: 10.1186/cc10366.

37. Quirynen M, De Soete M, Van Steenberghe D. Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13:1-19.
38. Shibli JA, Melo L, Ferrari DS, Figueiredo LC, Faveri M, Feres M. Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clin Oral Implants Res* 2008; 19:975-82.
39. De Araújo Nobre M, Carvalho R, Maló P. Non-surgical treatment of peri-implant pockets: An exploratory study comparing 0.2% chlorhexidine and 0.8% hyaluronic acid. *Can J Dent Hygiene* 2009; 43:25-30.
40. Serino G, Strom C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20:169-74.
41. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Smoking and dental implants: A systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2015; 43: 487-98.
42. Maló P, De Araújo Nobre M, Borges J, Almeida R. Retrievable metal ceramic implant-supported fixed prostheses with milled titanium frameworks and all-ceramic crowns: retrospective clinical study with up to 10 years of follow-up. *J Prosthodont* 2012; 21:256-64.
43. Hsu YT, Fu JH, Al-Hezaimi K, Wang HL. Biomechanical implant treatment complications: a systematic review of clinical studies of implants with at least 1 year of functional loading. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2012; 27:894-904.
44. Gracis SE, Nichols JI, Chalupnik JD, Yuodelis RA. Shock-absorbing behaviour of five restorative materials used on implants. *International J Prosthodont* 1991; 4:282-91.
45. Bollen CM, Lambrechts P, Quirynen M. Comparison of surface roughness of oral hard materials to the threshold surface roughness for bacterial plaque retention: a review of the literature. *Dent Mater* 1997; 13:258-69.
46. McDermott NE, Chuang SK, Woo VV, Dodson TB. Complications of dental implants: identification, frequency, and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18:848-55.
47. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1986; 1:11-25.

48. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005; 20:569-77.
49. Chuang SK, Wei LJ, Douglass CW, Dodson TB. Risk factors for dental implant failure: a strategy for the analysis of clustered failure-time observations. *J Dental Res* 2002; 81:572-7.
50. Hennekens CH, Buring JE. In: Mayrent SL, editors. *Epidemiology in Medicine*, 1<sup>st</sup> ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1987, p. 272-326.
51. Renvert S, Persson GR. Periodontitis as a potential risk factor for peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2009; 36: S9-S14.
52. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Smoking and the risk of peri-implantitis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2014; 26: e62-e67.
53. Sarkar S, Midi H. Importance of Assessing the Model Adequacy of Binary Logistic Regression. *J Appl Sci* 2010; 10:479-86.

## FIGURE LEGENDS

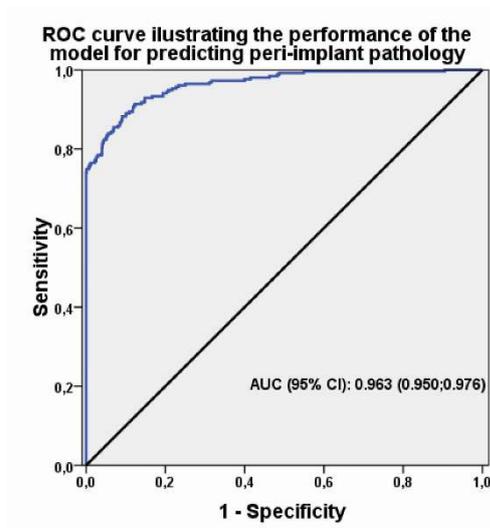


Figure 1. Receiver Operating Characteristic curve illustrating the performance of the risk algorithm.

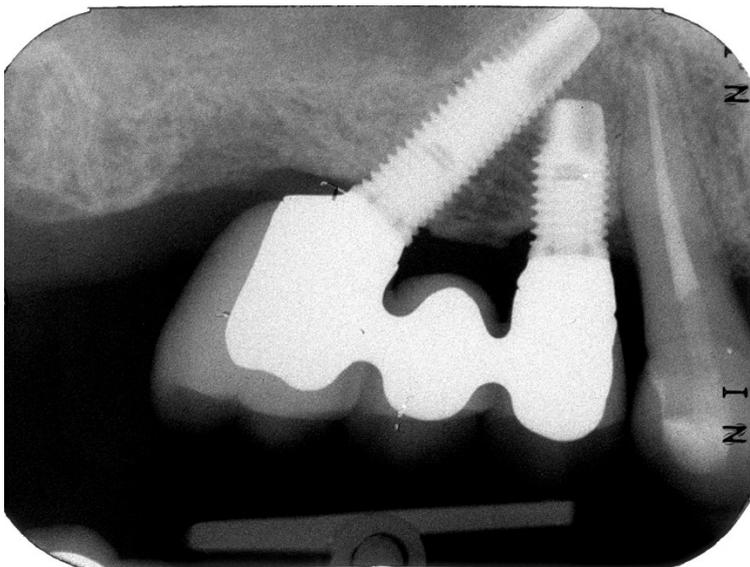


Figure 2. Periapical radiograph of patient one at diagnosis, demonstrating bone loss in implant #14, with marginal bone level located on the 3<sup>rd</sup> implant thread.

<b>Risk of peri-implant pathology</b>		
Date of rehabilitation <b>19-03-2005</b>	~1 year of follow-up. Time to event: ~2 years <b>19-04-2006</b>	Date of diagnosis <b>14-02-2008</b>
		<b>Presence or absence</b>
<b>Predictors</b>	<b>of predictors</b>	<b>Score points</b>
History of Periodontitis	1	5
Proximity of other teeth or implants	1	-1
Metal-ceramic prosthesis	1	2
Metal-acrylic prosthesis	0	0
Acrylic-resin prosthesis	0	0
Lack of passive fit or non-optimal screw joint	0	0
Bacterial plaque	1	2
Bleeding	0	0
Interaction bacterial plaque and proximity of other teeth or implants	1	3
Bone level localized on the implants' medium third?	0	0
Smoking habits	0	0
<b>Total score</b>		<b>11</b>
<b>Risk of peri-implant pathology</b>		<b>Very high risk</b>

Date of rehabilitation <b>19-03-2005</b>	~2 years of follow-up. Time to event: ~1 year <b>18-04-2007</b>	Date of diagnosis <b>14-02-2008</b>
		<b>Presence or absence</b>
<b>Predictors</b>	<b>of predictors</b>	<b>Score points</b>
History of Periodontitis	1	5
Proximity of other teeth or implants	1	-1
Metal-ceramic prosthesis	1	2
Metal-acrylic prosthesis	0	0
Acrylic-resin prosthesis	0	0
Lack of passive fit or non-optimal screw joint	0	0
Bacterial plaque	0	0
Bleeding	0	0
Interaction bacterial plaque and proximity of other teeth or implants	0	0
Bone level localized on the implants' medium third?	0	0
Smoking habits	0	0
<b>Total score</b>		<b>6</b>
<b>Risk of peri-implant pathology</b>		<b>High risk</b>

Date of rehabilitation <b>19-03-2005</b>	2.5 years of follow-up. Time to event: 6 months <b>17-10-2007</b>	Date of diagnosis <b>14-02-2008</b>
		<b>Presence or absence</b>
<b>Predictors</b>	<b>of predictors</b>	<b>Score points</b>
History of Periodontitis	1	5
Proximity of other teeth or implants	1	-1
Metal-ceramic prosthesis	1	2
Metal-acrylic prosthesis	0	0
Acrylic-resin prosthesis	0	0
Lack of passive fit or non-optimal screw joint	0	0
Bacterial plaque	1	2
Bleeding	0	0
Interaction bacterial plaque and proximity of other teeth or implants	1	3
Bone level localized on the implants' medium third?	0	0
Smoking habits	0	0
<b>Total score</b>		<b>11</b>
<b>Risk of peri-implant pathology</b>		<b>Very high risk</b>

Figure 3. Risk scores for patient one, at 1-, 2- and 2.5-years of follow-up, with corresponding level of risk for the incidence of peri-implant pathology. The figure also indicates the date of rehabilitation, the time of follow-up and time to event (considered the diagnosis of peri-implant pathology).



Figure 4. Periapical radiograph of patient two at disease diagnosis, demonstrating bone loss in the anterior implants, together with an abutment screw loosening in implant #21.

<b>Risk of peri-implant pathology</b>			
Date of rehabilitation <b>09-05-2001 to 27-08-2003</b>	~1 year of follow-up. Time to event: ~2 years <b>2003 to 22-09-2005- 6 months recall regimen</b>	Date of diagnosis <b>28-01-2008</b>	
<b>Predictors</b>		Presence or absence of predictors	Score points
History of Periodontitis		0	0
Proximity of other teeth or implants		1	-1
Metal-ceramic prosthesis		1	2
Metal-acrylic prosthesis		0	0
Acrylic-resin prosthesis		0	0
Lack of passive fit or non-optimal screw joint		0	0
Bacterial plaque		1	2
Bleeding		0	0
Interaction bacterial plaque and proximity of other teeth or implants		1	3
Bone level localized on the implants' medium third?		0	0
Smoking habits		0	0
<b>Total score</b>			<b>6</b>
Risk of peri-implant pathology			<b>High risk</b>
Date of rehabilitation <b>09-05-2001 to 27-08-2003</b>	58-65 months of follow-up. Time to event: 15 months <b>23-03-2006 to 19-10-2006- 6 months recall regimen</b>	Date of diagnosis <b>28-01-2008</b>	
<b>Predictors</b>		Presence or absence of predictors	Score points
History of Periodontitis		0	0
Proximity of other teeth or implants		1	-1
Metal-ceramic prosthesis		1	2
Metal-acrylic prosthesis		0	0
Acrylic-resin prosthesis		0	0
Lack of passive fit or non-optimal screw joint		0	0
Bacterial plaque		1	2
Bleeding		1	2
Interaction bacterial plaque and proximity of other teeth or implants		1	3
Bone level localized on the implants' medium third?		0	0
Smoking habits		0	0
<b>Total score</b>			<b>8</b>
Risk of peri-implant pathology			<b>Very high risk</b>
Date of rehabilitation <b>09-05-2001 to 27-08-2003</b>	69 months of follow-up. Time to event: 11 months <b>14-02-2007- 4 months recall regimen-last appointment</b>	Date of diagnosis <b>28-01-2008</b>	
<b>Predictors</b>		Presence or absence of predictors	Score points
History of Periodontitis		0	0
Proximity of other teeth or implants		1	-1
Metal-ceramic prosthesis		1	2
Metal-acrylic prosthesis		0	0
Acrylic-resin prosthesis		0	0
Lack of passive fit or non-optimal screw joint		1	3
Bacterial plaque		1	2
Bleeding		1	2
Interaction bacterial plaque and proximity of other teeth or implants		1	3
Bone level localized on the implants' medium third?		0	0
Smoking habits		0	0
<b>Total score</b>			<b>11</b>
Risk of peri-implant pathology			<b>Very high risk</b>

Figure 5. Risk score for patient two during the first 4 years of follow-up, between 4 years 9 months and 5 years 3 months of follow-up, and at 5 years and 9 months of follow-up, with corresponding level of risk for the incidence of peri-implant pathology. The figure also indicates the date of rehabilitation, the time of follow-up and time to event (considered the diagnosis of peri-implant pathology).

## TABLES

Table 1. Twenty different cases profiles according to the presence or absence of risk factors for peri-implant pathology retrieved from the multivariable logistic regression model.

Profile	History or Periodontitis	Type of material used in the prosthesis	Lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint	Bacterial plaque	Bleeding	Bone level according to implants' third	Proximity of other teeth or implants	Smoking habits	Interaction bacterial plaque *proximity of other implants/teeth	Number of cases
1	Presence	Metal-ceramic	Absence	Absence	Absence	Coronal	Absence	No	Absence	14
2	Presence	Metal-ceramic	Absence	Absence	Absence	Middle	Presence	No	Absence	9
3	Presence	Metal-ceramic	Absence	Absence	Absence	Coronal	Presence	No	Absence	9
4	Presence	Metal-ceramic	Absence	Absence	Absence	Coronal	Absence	Yes	Absence	8
5	Presence	Metal-ceramic	Absence	Absence	Absence	Middle	Presence	Yes	Absence	7
6	Absence	Acrylic-resin	Absence	Absence	Absence	Coronal	Absence	No	Absence	7
7	Presence	Metal-ceramic	Absence	Presence	Presence	Coronal	Presence	No	Presence	6
8	Presence	Metal-ceramic	Absence	Presence	Absence	Coronal	Presence	No	Presence	6
9	Presence	Metal-ceramic	Absence	Presence	Presence	Coronal	Absence	No	Absence	6
10	Presence	Metal-ceramic	Absence	Absence	Presence	Coronal	Presence	No	Absence	5
11	Absence	Acrylic-resin	Absence	Absence	Absence	Middle	Absence	No	Absence	5
12	Presence	Metal-ceramic	Absence	Presence	Absence	Coronal	Absence	Yes	Absence	5
13	Presence	Acrylic-resin	Absence	Absence	Absence	Coronal	Absence	No	Absence	5
14	Presence	Acrylic-resin	Absence	Absence	Absence	Coronal	Absence	Yes	Absence	5
15	Presence	Metal-ceramic	Absence	Absence	Absence	Coronal	Presence	Yes	Absence	4
16	Presence	Acrylic-resin	Absence	Presence	Absence	Middle	Absence	Yes	Absence	4
17	Presence	Metal-ceramic	Absence	Presence	Presence	Coronal	Absence	Yes	Absence	4
18	Presence	Metal-ceramic	Absence	Presence	Absence	Coronal	Absence	No	Absence	4
19	Presence	Acrylic-resin	Absence	Presence	Presence	Coronal	Absence	No	Absence	4
20	Presence	Acrylic-resin	Absence	Presence	Presence	Coronal	Absence	Yes	Absence	4

Table 2. Patients' characteristics concerning risk factors vs. presence of peri-implant pathology; odds ratio and beta coefficient retrieved from the multivariable model after bootstrap validation; and risk score points.

Risk factor	Peri-implant pathology		p-value at bivariate level	Multivariable Odds Ratio [ 95% confidence intervals] after bootstrap validation	Multivariable $\beta$ coefficient after bootstrap validation	Risk score Points *
	Yes (n=270)	No (n=1080)				
<b>Smoking habits</b>						
Non-smoker	160 (62.7%)	778 (76.3%)		1.0 (Reference)		
Smoker	95 (37.3%)	242 (23.7%)	<0.001	0.83 [0.82; 0.84]	-0.191	0
<b>History of Periodontitis</b>						
No	57 (21.1%)	883 (86.6%)		1.0 (Reference)		
Yes	198 (78.9%)	137 (13.4%)	<0.001	18.98 [18.75;19.21]	2.943	5
<b>Proximity of the implant to other teeth and implants</b>						
Edentulous	140 (54.9%)	352 (34.5%)		1.0 (Reference)		
Adjacent implants or teeth present	115 (45.1%)	668 (65.5%)	<0.001	0.44 [0.43; 0.45]	-0.822	-1
<b>Type of material used in the restoration</b>						
Ceramic	31 (12.2%)	445 (43.6%)		1.0 (Reference)		
Metal-ceramic	130 (51.0%)	227 (22.3%)	<0.001	3.98 [3.91; 4.05]	1.382	2
Metal-acrylic	16 (6.3%)	107 (10.5%)		0.40 [0.39; 0.41]	-0.911	-2
Acrylic	78 (30.6%)	241 (23.6%)		1.79 [1.76; 1.82]	0.582	1
<b>Lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint</b>						
No	241 (94.5%)	1006 (98.6%)		1.0 (Reference)		
Yes	14 (5.5%)	14 (1.4%)	<0.001	5.87 [5.71; 6.04]	1.771	3
<b>Bacterial plaque</b>						
Absent	147 (57.6%)	953 (93.4%)		1.0 (Reference)		
Present	108 (42.4%)	67 (6.6%)	<0.001	3.57 [3.50; 3.63]	1.271	2
<b>Bleeding</b>						
Absent	178 (69.8%)	953 (93.4%)		1.0 (Reference)		
Present	77 (30.2%)	67 (6.6%)	<0.001	2.91 [2.87; 2.96]	1.069	2
<b>Bone level</b>						
Implants' coronal third	172 (67.5%)	966 (89.3%)		1.0 (Reference)		
Implants' medium third	83 (32.5%)	54 (5.3%)	<0.001	13.93 [13.71; 14.16]	2.634	5
<b>Interaction between presence of bacterial plaque and proximity of the implant to other teeth and implants</b>						
	-	-	-	4.31 [4.20; 4.42]	1.460	3

\* Risk score points were obtained by dividing the  $\beta$  coefficient of each risk factor by the base regression coefficient (the risk factor with the smallest regression coefficient: acrylic prosthesis). Example: History of Periodontitis risk score= History of Periodontitis  $\beta$  coefficient / acrylic prosthesis  $\beta$  coefficient  $\Leftrightarrow$  2.943/0.582= 5 points.

Table 3. Estimation of the attributable fraction of peri-implant pathology related to the risk factors. The attributable fraction represents the potential percentage of cases reduced if the exposure to a risk factor was suppressed.

Risk factors	Risk Factor Frequency in Cases	Risk Factor Frequency in Controls	A1+ M1+	Odds Ratio	Attributable
					Fraction $\frac{A1+}{M1+} \frac{OR-1}{OR}$
History of Periodontitis	198	137	0.78	18.98	0.74
Lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint	14	14	0.06	5.87	0.05
Bacterial plaque	108	67	0.42	3.57	0.31
Bone level in implants' middle third	85	141	0.32	13.93	0.31
Bleeding	70	71	0.26	2.91	0.18
Type of material used in the restoration (metal-ceramic)	87	159	0.32	3.98	0.26
Interaction bacterial plaque and proximity of other teeth/implants	49	24	0.18	4.31	0.15

A1+: Number of disease among exposed subjects; M1+: Number of disease=255; OR: Odds ratio. Calculation support using bacterial plaque as example: A1+/M1+ is obtained by dividing the risk factor frequency in cases (A1+=108) by the number of disease in the sample (M1+=255)  $\Leftrightarrow$  A1+/M1+ = 108/255=0.42; the bacterial plaque OR = 3.57, then OR-1/OR = (3.57-1)/3.57= 0.72; Therefore, (A1+/M1+) (OR-1/OR)  $\Leftrightarrow$  (0.42)(0.72)= 0.31  $\Leftrightarrow$  31% of the cases that could have been prevented if the exposure to bacterial plaque was suppressed.

Table 4. Calculation of the positive and negative likelihood ratios according to the sensitivity and specificity of the model at the optimum cut-off value.

	Optimum		Balanced			
	Cut-off value	Sensitivity (S)	Specificity (Sp)	Accuracy [(S+Sp)/2]	Likelihood Ratio+ [S/(1-Sp)]	Likelihood Ratio- [(1-S)/Sp] *
Model	0.31	0.882	0.909	0.896	9.69	0.13

- Model components: History of periodontitis; bacterial plaque, bone level in the implants' middle third, smoking habits, bleeding, type of material used for restoration, lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint, proximity of other teeth or implants, Interaction: bacterial plaque and proximity of other teeth or implants.

\*in order to assess the number of times a patient without peri-implant pathology would score negative in the model compared to a patient with peri-implant pathology, the mathematical fraction should be 1/LR-. For example at the optimum cut-off value, 1/LR-  $\Leftrightarrow$  1/0.13=7.69.

Table 5. Observed incidence of peri-implant pathology in the 4 risk categories.

Risk score (Sum of points)	Risk group and predicted probability estimated from the risk score	Within group incidence of peri-implant pathology	Observed incidence of peri-implant pathology
< 2	< 10% - Low risk ( $<0.5$ pre-analysis risk)	16/725=2.2%	16/1275= 1.3%
2 to 4	10%-20% - Moderate risk (0.5 to $<1$ times pre-analysis risk)	22/192=11.5%	22/1275=1.7%
5 to 7	20%-40% - High risk (1 to $<2$ times pre-analysis risk)	71/1189=37.6%	71/1275=5.6%
> 7	$>40\%$ - Very high risk ( $\geq 2$ times pre-analysis risk)	146/169=86.4%	146/1275=11.5%

C-statistic= 0.844 (0.806;0.883),  $p<0.001$

## **4.2 Uma pontuação de risco para a doença peri-implantar para pacientes com implantes dentários: Validação e influência do tempo de intervalo entre consultas de manutenção.**

O segundo artigo científico intitulado “*A peri-implant disease risk score for patients with dental implants: Validation and the influence of the interval between maintenance appointments.*” diz respeito a duas vertentes da investigação: a validação do algoritmo de risco para a doença peri-implantar numa amostra distinta da sua derivação e a avaliação do efeito e impacto do período de *recall* (período compreendido entre consultas de manutenção) sob a doença peri-implantar.

Esta segunda publicação compreende o segundo e terceiro objetivos e respetivas hipóteses da presente investigação. Considerando o segundo objetivo e conforme colocado em hipótese, a performance do modelo registou uma AUC (IC 95%) de 0.858 (0.820; 0.896) ( $p < 0.001$ ) para um ponto de corte ótimo de 14%; uma sensibilidade de 71.8%, uma especificidade de 83.2% e uma precisão de 80.5%. Considerando o terceiro objetivo e conforme a hipótese colocada, o tempo de *recall*  $> 6$  meses exerceu sobre a doença peri-implantar um efeito de aumento do risco não significativo de 13% [Risco Relativo (IC95%) = 1.13 (0.57; 2.21);  $p = 0.732$ ], e um impacto no excesso de risco de doença peri-implantar de 5.89% medido pelo Risco Atribuível Proporcional.

A performance do algoritmo de risco na amostra de validação foi de encontro às expectativas dos investigadores. A ferramenta de discriminação do risco de doença peri-implantar atingiu excelente capacidade discriminativa (Mandrekar 2010) e constitui uma ferramenta validada, muito útil, capaz de prever o desfecho (de saúde ou doença) com uma percentagem elevada de acerto a uma distância temporal significativa. Os resultados da influência do período de *recall* traduziram-se numa influência modesta quando os casos e controlos foram emparelhados por perfil de risco, concluindo-se que o perfil de risco do paciente tem de ser tido em conta nas propostas de *recall* dos pacientes com próteses implanto-suportadas (Monje e col. 2016).

O papel do candidato na obtenção dos resultados consistiu na execução de todas as etapas desde o planeamento, recolha de dados, análise estatística, escrita e submissão a publicação, sob supervisão do Orientador e da equipa do Comité de Tese.

Este artigo foi submetido à revista *Journal of Clinical Medicine* e encontra-se publicado em versão definitiva desde o ano 2019 (Anexo VIII).

# A peri-implant disease risk score for patients with dental implants: Validation and the influence of the interval between maintenance appointments.

Miguel de Araújo Nobre,<sup>1,2,\*</sup> Francisco Salvado,<sup>1</sup> Paulo Nogueira,<sup>3</sup> Evangelista Rocha,<sup>3</sup> Peter Ilg,<sup>4</sup> Paulo Maló.<sup>5</sup>

1. University Clinic of Stomatology, Faculty of Medicine, University of Lisbon, Portugal;

2. Research and Development Department, Maló Clinic, Lisbon, Portugal;

3. Institute of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, University of Lisbon, Portugal;

4. Oromaxillofacial Surgery, University of Campinas, São Paulo, Brasil;

5. Implantology Department, Maló Clinic, Lisbon, Portugal.

\* Correspondence: mignobre@gmail.com; Tel.: +351 217 228 100

Received: date; Accepted: date; Published: date

**Abstract:** Background: There is a need for tools that provide prediction of peri-implant disease. The purpose of this study was to validate a risk score for peri-implant disease and to assess the influence of the recall regimen in disease incidence based on a 5-year retrospective cohort. Methods: Three hundred fifty-three patients with 1238 implants were observed. A risk score was calculated from 8 predictors and risk groups were established. Relative risk (RR) was estimated using logistic regression, and the c-statistic was calculated. The effect/impact of the recall regimen ( $\leq 6$  months;  $> 6$  months) on the incidence of peri-implant disease was evaluated for a subset of cases and matched controls. The RR and the proportional attributable risk (PAR) were estimated. Results: At baseline, patients fell into the following risk profiles: low-risk (n=102, 28.9%), moderate-risk (n=68, 19.3%), high-risk (n=77, 21.8%), and very high-risk (n=106, 30%). The incidence of peri-implant disease over 5-years was 24.1% (n=85 patients). The RR for the risk groups was 5.52 (c-statistic=0.858). The RR for a longer recall regimen was 1.06, corresponding to a PAR of 5.87%. Conclusions: The risk score for estimating peri-implant disease was validated and showed very good performance. Maintenance appointments of  $< 6$  months or  $> 6$  months did not influence the incidence of peri-implant disease when considering the matching of cases and controls by risk profile.

**Keywords:** dental implants; peri-implantitis; risk; epidemiology

## 1. INTRODUCTION

Peri-implant disease is considered a pathological condition occurring in tissues around dental implants, characterized by inflammation in the peri-implant connective tissue and progressive loss of supporting bone [1,2]. The weighted mean prevalence (95% confidence interval) of peri-implant disease is estimated to be 19.83% (15.38, 24.27) at the patient level and 9.25% (7.57, 10.93) at the implant level [3].

Recently, a large case-control study was conducted that examined several risk factors for peri-implant disease: history of periodontitis, bone level, lack of passive fit or non-optimal screw joint, bacterial plaque, bleeding, type of material used in the restoration, proximity of other implants/teeth and current smoking [4]. The same study estimated a potential risk score for predicting peri-implant disease. However, the risk score was not validated in a different cohort than that from where the data were originally collected.

Profiling patients according to their risk for a disease is currently a priority in public health research, with significant efforts being made to introduce prevention and treatment strategies that account for individual variability [5]. In other medical specialties, profiling a patient's individual risk for a particular health-related outcome through a risk score has been previously reported, such as the prediction of serious bleeding after primary percutaneous coronary interventions [6], risk scores for predicting adverse reaction to contrast agents for computed tomography [7], or estimation of coronary heart disease risk [8].

In Dentistry, one prevention strategy in both Periodontal and Implant Dentistry is the recall regimen: Account for patients' signs and symptoms along with patient compliance and acceptance. Recall regimens are designed to help predict the long-term success of an outcome [9-13]. Specifically, a recall interval of 5 to 6 months has been proposed as the minimum required for successful outcomes in implant dentistry [12-14]. The strength of this recommendation is based on a "D" classification - the lowest classification based on extrapolation from other categories of evidence, evidence from expert committee reports or opinions, clinical experience of respected authorities, or a combination of these categories [14]. Consequently, more research is necessary to produce evidence for recommending recall regimens.

The primary aim of this study was to validate a risk score for peri-implant disease. The secondary aim of this study was to investigate the influence of recall regimens on the incidence of peri-implant disease.

## **2. MATERIALS AND METHODS**

### *2.1. Study design, study population, ethics, inclusion and exclusion criteria*

This retrospective cohort study was approved by the Ethical Committee for Health (authorization 010/2013), the Faculty of Medicine-University of Lisbon Ethical Board (Process 270/2015), and the Faculty of Medicine-University of Lisbon Scientific Board (Process CC-120), and follows the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. The patients provided their informed consent to participate in the study. The study was conducted at a private rehabilitation center (Lisbon, Portugal) concerning patient rehabilitation and follow-up and at the Faculty of Medicine, University of Lisbon, between March 2015 and August 2017 (data collection, analysis and interpretation).

The study population consisted of male and female patients over 18 years of age who received a fixed prosthesis supported by dental implants at a private practice (Lisbon, Portugal) between January and December 2006. The inclusion criterion was patients with rehabilitated dental implants with at least 5 years of follow-up after the insertion of the rehabilitation, healthy or with a systemic condition and irrespective of the smoking status. Exclusion criteria were patients not followed by our team and patients with implants that failed (early complete implant failures during osseointegration, during the first year of follow-up) [15] or had unresolved biological complications (abscess, infection or fistulae) during the first year of follow-up whose signs and symptoms could overlap with the clinical manifestations of peri-implant disease.

A total of 504 surgery records referring to 479 patients with 1676 implants were reviewed corresponding to the total number of patients rehabilitated between January and December of 2006 at the private practice. Sixty patients with a total of 206 implants were excluded for the following reasons: 43 patients (126 implants) were not followed by our team; 12 patients (60 implants) presented unresolved biological complications during the first year of follow-up; five patients (11 implants) had failures during the first year of follow-up (in addition to 7 implants from two of these patients who were considered survivals but

were still not included in the analysis). Additionally, 12 patients (22 implants) had two different surgical interventions for implant rehabilitation in the same year, but with more than 6 months between them. For these patients, only the implants from the first surgical intervention were included in this analysis. Sixty-six patients (18.7%) with 210 implants (17.0%) were lost to follow-up.

## *2.2. Sample size*

The final sample included a total of 353 patients (211 female, 142 male) with an average age of 52.5 years (standard deviation: 11.75 years; age range: 18 to 87 years) and 1238 implants (Brånemark system, NobelSpeedy, Nobel Biocare AB, Göteborg, Sweden). The sample size allowed for the detection of a true relative risk of 1.74 in exposed subjects relative to unexposed subjects, assuming the probability of exposure among controls of 21% [16] with 80% power and a type I error probability of 5% (power and sample size calculations, version 3.0.34, Dupont WD and Plummer WD Jr, Department of Biostatistics, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA).

## *2.3. Outcome measures, variables*

The primary outcome measure was the model's discrimination capacity for predicting peri-implant disease. Peri-implant disease (dependent variable) was defined as the presence of peri-implant pockets  $\geq 5$  mm, bleeding upon probing, the concurrent presence of vertical bone loss visible in the periapical radiograph compared to the previous evaluation and/or attachment loss  $\geq 2$  mm compared to the previous evaluation [4]. The current risk score derived from the construction of a model referred to in a previous publication [16]. In brief, the following steps were taken in the construction of the model: First, a univariable statistical evaluation was performed between potential risk factors and peri-implant disease. The following variables were evaluated considering the potential association with peri-implant disease:

Classification of comorbidities according the American Society of Anesthesiology (ASA) (ASA I-III); history of head and neck irradiation  $< 6$  months; history of chemotherapy  $< 6$  months; smoking habits (non-smoker, smoker); history of periodontitis (periodontitis

previous to the implant rehabilitation or tooth loss due to periodontitis); postmenopausal hormone replacement therapy; Implant location (mandible, maxilla), Implant position within the jaw (anterior, posterior); implant orientation (axial, tilted), proximity of the implant to teeth or other implants (absence, presence of a natural tooth or implant immediately next to the implant); implant length (7,8.5,10,11.5,13,15 or 18mm); implant diameter (3.3-3.5mm, 3.75-4.3mm, 5-6mm); implant surface (machined, oxidized); cantilevers (absence, 1 or more); implant-crown ratio (2:1, 1:1); type of abutment (straight, angulated 17 degrees, angulated 30 degrees); abutment height (1-5mm); type of prosthetic restoration (single tooth, fixed partial restoration or fixed total restoration); type of material used in the restoration (ceramic, metal-ceramic, metal-acrylic, acrylic); fracture of prosthetic components within the previous year of diagnosis, lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint (defined as the loosening of prosthetic screw or the visible gap between prosthetic components); implants in grafted bone; implants inserted in post-extraction sockets; implants inserted in periodontally compromised sites; phasing of implant restoration (2-stage: implant insertion in a first surgery, followed by a healing period between 4-6 months, and a second surgery for abutment connection; 1-stage: implant and abutment insertion on the same surgery; immediate function: implant, abutment and connection of the restoration on the same day of surgery); presence of bacterial plaque, presence of bleeding, bone level (located on the implants' coronal, or medium thirds); time in months between clinical evaluation appointments. The variables individually associated with the incidence of peri-implant disease were tested in a multivariable conditional logistic regression model. The variables were introduced following a criterion of biological plausibility (first) and statistical performance (second). The statistical performance was evaluated according to the variables' statistical significance ( $p < 0.05$ ) and the models' goodness of fit (Likelihood ratio test). The exceptions were the variables "bacterial plaque" and "smoking habits" that were always included in the model given their potential confounder effect, and this way, the effect of confounding variables was considered to have been reduced by multivariable analysis. Interaction between variables was performed based on biological plausibility and previous scientific reports (bacterial plaque and proximity of the implant to other teeth or implants). The final model was derived and  $\beta$  coefficients were used to transform the risk model in the current risk score. The risk score was tested for external validation in a different population of patients in the present study.

Considering the risk score, the predictor variables (collected at baseline) were history of Periodontitis (present or absent), bone level (located on the implants' coronal third or implants' middle third), lack of a passive fit or a non-optimal screw joint (presence or absence of prosthetic passive fit, prosthetic screw loosening, abutment screw loosening, prosthetic decementations), bacterial plaque (modified plaque index [17] and recorded as presence or absence), bleeding (modified bleeding index [17] and recorded as presence or absence), type of material used in the restoration (ceramic, metal-ceramic, metal-acrylic, acrylic resin), proximity of other implants/teeth (presence or absence) and current smoking status. Baseline measurements were taken one-year post-surgery. This time point was chosen to prevent overlap between early implant failures and peri-implant disease. A risk score was calculated from the sum of the scores for each predictor to estimate the likelihood of peri-implant disease, shown in Table 1. Risk groups were established using the total score for each patient and separating them into four categories of risk for peri-implant disease: low risk, moderate risk, high risk and very high risk (Table 1).

Table 1. Baseline patient characteristics, risk score points and illustration of the relationship between the points system and the risk profile groups.

Variable	Total (n = 353) n (%)	Risk score Points*		
History of Periodontitis	137 (38.8)	5		
Bone level located on the implants' middle third	20 (5.7)	5		
Lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint (passive misfit abutment screw loosening, prosthetic screw loosening, prosthetic decementations)	20 (5.7)	3		
Bacterial plaque	187 (53)	2		
Bleeding	175 (49.6)	2		
Type of material used in the restoration				
Ceramic	79 (22.4)	0		
Metal-ceramic	186 (52.7)	2		
Metal-acrylic	104 (29.5)	-2		
Acrylic	42 (11.9)	1		
Adjacent implants or teeth present	214 (60.6)	-1		
Simultaneous presence of bacterial plaque and adjacent implants or teeth present	90 (25.5)	3		
Smoker	83 (23.5)	0		
Risk profile groups obtained from the sum of risk score points for each variable				
Risk profile	Low risk	Moderate risk	High risk	Very high risk
Number of points	< 2 points	2-4 points	5-7 points	> 7 points

\* De Araújo Nobre et al. 2016 <sup>4</sup>

The secondary outcome measure was the effect of the average time interval between maintenance appointments ( $\leq 6$  months or  $> 6$  months) during follow-up on the incidence of peri-implant disease. This was evaluated for a subset of cases and matched controls using a nested case-control study design. Cases were defined as patients with peri-implant disease; controls were defined as patients without peri-implant disease during the 5-year

follow-up. Sampling was performed by including all cases and randomly sampling controls matched for risk category for peri-implant disease (the high- and very high-risk groups were combined in order to sample from the controls). The average time interval between maintenance appointments was calculated by dividing the time between the surgery date and the diagnosis of peri-implant disease by the number of maintenance appointments in that period (for cases) or by dividing the total time of follow-up (60 months) by the number of maintenance appointments in that period (for controls). The average time interval between maintenance appointments was recoded into a dichotomous variable ( $\leq 6$  months or  $> 6$  months).

#### *2.4. Statistical analyses*

Descriptive statistics included means and standard deviations to describe quantitative variables and frequencies to describe qualitative variables. The prevalence of peri-implant disease was calculated. Inferential analysis was performed as follows. Relative risk (RR) for peri-implant disease for each “risk groups” was calculated using logistic regression. Receiver operating characteristic (ROC) curves were calculated along with their 95% confidence intervals (95% CI). The risk group discrimination was computed using c-statistics (95% CI).

The effect that maintenance appointments with time intervals of  $> 6$  months had on the incidence of peri-implant disease was evaluated for a subset of cases and matched controls using conditional logistic regression for estimation of RR with 95% CI. The impact that 6-month or greater time intervals between maintenance appointments had on the incidence of peri-implant disease was estimated as the attributable risk percent (ARP) using the RR:  $ARP = (RR - 1) / RR$  [16]. The significance level was set at 5%. Statistics were performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS, version 17.0, IBM SPSS, New York, USA).

### **3. RESULTS**

#### *3.1. Primary outcome measure: model discrimination capacity*

The distribution of patients across risk groups was 102 patients with low risk (28.9%), 68 patients with moderate risk (19.3%), 77 patients with high risk (21.8%), and 106 patients

with very high risk (30%) (Table 2). The incidence of peri-implant disease in the cohort was 24.1% (n = 85 patients). The distribution of peri-implant disease according to the groups of risk was two patients with moderate risk (2.9%), 22 patients with high risk (28.6%) and 61 patients with very high risk (57.5%).

Table 2. Distribution of demographics and predictors according to the risk groups

	Low risk	Moderate risk	High risk	Very high risk
Variables	Total of 102 patients	Total of 68 patients	Total of 77 patients	Total of 108 patients
Demographics	N (within group %)	N (within group %)	N (within group %)	N (within group %)
Average age in years	49.5	52.7	53.5	54.6
Sex				
Female	56 (54.9%)	50 (73.5%)	45 (58.4%)	60 (56.6%)
Male	46 (45.1%)	18 (26.5%)	32 (41.6%)	46 (43.4%)
Predictors	N (within group %)	N (within group %)	N (within group %)	N (within group %)
History of Periodontitis	0 (0%)	13 (19.1%)	43 (55.8%)	81 (76.4%)
Bone level located on the implants' middle third	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.6%)	18 (17%)
Lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint	0 (0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)	16 (15.1%)
Bacterial plaque	6 (5.9%)	37 (54.4%)	49 (63.6%)	95 (89.6%)
Bleeding	11 (10.8%)	35 (51.5%)	42 (54.5%)	87 (82.1%)
Type of restoration material				
Ceramic	39 (38.2%)	13 (19.1%)	15 (19.5%)	12 (11.3%)
Metal-ceramic	45 (44.1%)	26 (38.2%)	39 (50.7%)	76 (71.7%)
Metal-acrylic	22 (21.6%)	35 (51.5%)	29 (37.7%)	18 (17%)
Acrylic	6 (5.9%)	4 (5.9%)	9 (11.7%)	23 (21.7%)
Adjacent implants/teeth present	84 (82.4%)	26 (38.2%)	41 (53.2%)	63 (59.4%)
Interaction presence of bacterial plaque * adjacent implants/teeth present	0 (0%)	9 (13.2%)	25 (32.5%)	56 (52.8%)
Smoker	19 (18.6%)	12 (17.6%)	22 (28.6%)	30 (28.3%)

“Risk group” was a significant risk factor in the logistic regression model with an RR = 5.52, (95% CI: 3.64, 8.35) and a high degree of significance ( $p < 0.001$  for the goodness of

fit) (Table 3). The model accuracy was 80.5%, with a sensitivity of 71.8% (61 / 85) and a specificity of 83.2% (223 / 268).

Table 3. Logistic regression model for the association between “risk group” and the incidence of peri-implant disease.

Variable	B	Standard error	Significance (p-value)	Relative Risk (RR)	95% Confidence interval for RR	
					Lower	Upper
Risk Group	1.71	0.212	p<0.001	5.52	3.64	8.35
Constant	-6.41	0.753	p<0.001	0.002		

R-square = 0.46; Omnibus test: p < 0.001; Hosmer and Lemeshow test: p =0.139).

Model evaluation parameters: sensitivity, 71.8%; specificity, 83.2%; accuracy, 80.5%

The area under the curve (95% confidence interval) was 0.858 (0.820, 0.896) (p < 0.001, c-statistic) (Figure 1).

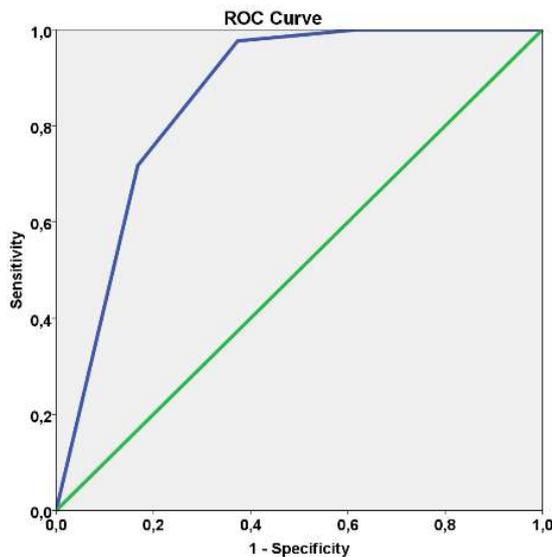


Figure 1. Receiver operating characteristic curve illustrating the performance of the risk algorithm (Area under the curve = 0.858, 95% confidence interval [0.820, 0.896], standard error = 0.019, p < 0.001, cut-off point = 0.14).

Risk scores are presented in Figures 2 and 3. These scores can be used to obtain predictions for individual patients. As an example, we will examine a 59 year-old female with no history of periodontitis who was a non-smoker and who was rehabilitated with a three-unit implant-supported rehabilitation (three implants of 7 mm in length, positions

#44-#46) that were restored using metal-ceramic material. At baseline (one year of follow-up) bacterial plaque and bleeding were present, and the bone level was located on the implants' coronal third (Figure 2), which produces a total score of 8 points and puts her in the very high-risk profile. Peri-implant disease was diagnosed after 58 months on implant #45 due to the presence of peri-implant pockets of 5 mm and a three thread marginal bone loss (Figure 3).

**Risk of peri-implant disease**

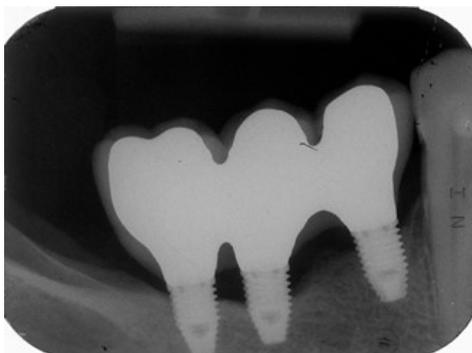
Predictors	Presence or absence of predictors		Score points
	Presence	Absence	
History of Periodontitis	0	0	0
Proximity of other teeth or implants	1	0	-1
Metal-ceramic prosthesis	1	0	2
Metal-acrylic prosthesis	0	0	0
Acrylic-resin prosthesis	0	0	0
Lack of passive fit or non-optimal screw joint	0	0	0
Bacterial plaque	1	0	2
Bleeding	1	0	2
Interaction bacterial plaque and proximity of other teeth or implants	1	0	3
Bone level localized on the implants' medium third?	0	0	0
Smoking habits	0	0	0
<b>Total score</b>			<b>8</b>

**Risk of peri-implant disease**

Very high risk (>40%)  
> 7 points



**Figure 2.** Baseline periapical radiograph (at one year of follow-up) from a 59 year old female patient with no history of periodontitis who was a non-smoker, rehabilitated with a three-unit implant-supported rehabilitation [three implants of 7 mm of length, positions #44-#46; Risk points = -1 due to adjacent implants or teeth present) restored using metal-ceramic material (Risk points = 2). Bacterial plaque (Risk points = 2) and bleeding (Risk point = 2) were present, and the bone level was located on the implants' coronal third. Due to the presence of bacterial plaque and the presence of adjacent implants or teeth, 3 risk points were added. A total score of 8 points was registered for this patient which corresponded to the very high-risk group.



**Figure 3.** Periapical radiograph at 58 months of follow-up with peri-implant disease diagnosed in implant #45 with the presence of peri-implant pockets of 5 mm and a three threads marginal bone loss.

### 3.2. Secondary outcome measure: effect and impact of having >6 months intervals between maintenance visits

The sub-sample included 85 cases (with peri-implant disease) and 85 controls (without peri-implant disease), matched by risk group. The distribution of the predictor variable (average interval between maintenance appointments) was: 62 cases and 64 controls had intervals between maintenance appointments of  $\leq 6$  months (incidence in the non-exposed = 0.49) while 23 cases and 21 controls had intervals between maintenance appointments  $> 6$  months (incidence in the exposed = 0.52). The conditional logistic regression model did not show a significant effect of the time interval between maintenance appointments when comparing the two group, with a RR = 1.13, (95% CI: 0.57, 2.21) (Table 4). The impact on the incidence of peri-implant disease assessed through the attributable risk percent was 5.89%.

Table 4. Conditional logistic regression model for the association between the average time interval between maintenance appointments and the incidence of peri-implant disease.

Variable	B	Standard error	Significance (p-value)	Relative Risk (RR)	95% Confidence interval for RR	
					Lower	Upper
> 6 months between maintenance appointments	0.118	0.344	P=0.732	1.13	0.57	2.21

## 4. DISCUSSION

The current study validated a risk score obtained from a model in a different population of patients, with a high degree of significance ( $p < 0.001$  for the goodness of fit) as well as an excellent discriminating ability (c-statistic = 0.858) for indicating which implant-supported rehabilitation patients had a greater risk for peri-implant disease during a 5-year post-surgery follow-up period. This interpretation of the c-statistic result is supported by a previous publication that suggested that ROC curves falling on the diagonal will approach the following c-statistic values for discrimination capacity: 0.5 when there is no discriminating capacity to diagnose patients, 0.7-0.8 when there is acceptable discrimination; 0.8-0.9 when there is excellent discrimination capacity; and 0.9 or greater when there is outstanding discrimination [19]. This risk score thus represents a valid tool

for aiding clinicians in evaluating a patient's risk for peri-implant disease and providing important information at an early stage of follow-up with the objective of avoiding the condition. The prevalence of peri-implant disease has been reported across a broad range between 1% and 47% at the implant level, a variation that can be attributed to differences in the terminology, etiology and diagnostic criteria of the condition [12]. The currently used terminology of "peri-implantitis" has been challenged previously but is a term for the use of unknown implant-host interfaces with a relatively good knowledge of the tooth-host interface (periodontitis) [20]. This condition was assumed for the current investigations [4,16]. The use of this definition is supported by recent genetic investigations that have revealed differences in gene expression between patients with peri-implant disease and those with periodontitis [21,22]. The etiology, which is considered to be a pathology largely produced by a bacterial infection of plaque accumulation [23], was previously refuted [4,16,23-27] after several factors aside from bacterial plaque emerged as potential risk factors in a multivariable analysis [16,23]. Aside from the risk model from which the present risk scores were derived [16], Konstantinidis et al. [25] also conducted a cross-sectional study of 168 patients with 597 implants to evaluate the prevalence of and possible risk indicators for peri-implant diseases. The study reported no association between high plaque scores and peri-implant disease. Other theories include bone loss that is a result of a combination of factors such as poorly manufactured implants, placement by untrained clinicians, and individual patient characteristics [27]. Alternatively, the condition could be a result of an immunologically derived rejection mechanism. In this theory, infection is considered to be a secondary event following a disturbance in the immune system due to a foreign-body, such as the dental implant. The foreign implant would then lead to immunological and inflammatory responses [28]. Additionally, different causal models have been proposed that do not include bacterial plaque as a component cause [4,26], such as the Sander Greenland component causal model [29]. This model states chronic diseases are generally multifactorial and thus more than one causal mechanism may induce the condition, with each causal mechanism being a product of the impacts of several component causes (risk factors). Moreover, the diagnostic criteria for the condition's clinical manifestation also differ across studies, which makes it difficult to compare them [12]. Several risk factors included in the current validated risk score were retrieved from a risk model [16] and were previously highlighted as risk indicators in other studies using

multivariable analysis. Not surprisingly, a history of periodontitis, bleeding, or bacterial plaque [25,30-32] are all biological risk indicators and are supported by a greater amount of research. However, other factors related to biomechanical aspects such as the presence of wear facets on the prosthetic crown were found to be significantly associated with peri-implant disease [32]. Gurgel et al. [31] conducted a cross-sectional study with 155 patients to evaluate the frequency of peri-implant diseases and factors associated with its occurrence. The study found that medication use, the existence of two or more implants, and a gingival bleeding index > 10% were risk indicators for peri-implant disease when adjusted for other variables of interest. In a subsequent cross-sectional analysis, Konstatinidis et al. [25] evaluated the potential risk indicators for peri-implant disease using multi-level logistic regression models that registered both tooth loss due to periodontitis and implants in the maxilla as risk indicators. Dalago et al. [32] also conducted a cross-sectional study with 183 patients and 916 implants that aimed to identify systemic and local risk indicators associated with peri-implant disease. The study found significant associations between history of periodontal disease (odds ratio = 2.2), cemented restorations (odds ratio = 3.6), total rehabilitations (odds ratio = 16.1), and the presence of wear facets (odds ratio = 2.4). In contrast, Marrone et al. [30] found that in a study with 103 patients with 266 implants, there were no significant effects for peri-implant disease at the patient level using an age > 65 years, total edentulism, hepatitis, active periodontitis, dental plaque  $\geq$  30%, Diabetes, history of Periodontitis, smoking and dental visits  $\leq$  1 per year as explanatory variables. The authors attributed these results to having a lower statistical power relative to the high number of variables in the model.

Previous authors have addressed the importance of refining treatment plans through the use of informed decision-making processes to improve the outcomes of implant-supported fixed prostheses. Controlling risk factors and anticipating outcomes are an essential part of implant dentistry risk management to prevent implant failure [33,34]. Moreover, controlling for risk would produce health gains for patients and reduce time spent in a dental chair to resolve any mechanical complications experienced [35].

The non-significant effect of the time interval between maintenance appointments on the incidence of peri-implant disease in the present study agree with the results of previous systematic reviews. Bidra et al. [14] conducted a systematic review to evaluate the evidence on patient recall and the maintenance of implant-supported restorations. The

review concluded that there was minimal evidence related to recall regimens in patients with implant-supported restorations. This result inferred a “D” classification (the lowest classification) regarding the level of evidence and the qualitative reserve of not considering the recommendation as a standard of care [14]. Furthermore, Monje et al. [12] identified a significant effect of peri-implant maintenance therapy on the incidence of peri-implant disease, stressing the need to tailor the recall regimen to the patients’ risk profile and not to rely on the interval between maintenance appointments alone. The modest impact of the recall regimen registered in the present study (an increase of less than 6%) on the excess risk for peri-implant disease is corroborated by the finding of Monje et al. [12] and underlines the potential greater importance of each patients’ risk profile. A recent comment also highlighted this idea, stating that even when maintenance therapy is provided, biological complications can still occur and that maintenance therapy should be tailored to a patients’ risk profile [13]. For the avoidance of doubt, the result of the present study should not be interpreted as labeling the recall regimen irrelevant to the outcome. Rather, this study is suggesting that recall regimen is one piece of a more comprehensive approach to preventing peri-implant disease. A previous systematic review highlighted the paramount importance of individually tailored supportive programs that are based on patient motivation and re-instruction in oral hygiene measures and combined with professional implant cleaning to prevent peri-implant disease [11].

Given the implications that the validation of the risk score in the present study have for clinical practice, the authors propose a comprehensive approach to managing patient risk. This approach involves the measurement and management of, and communication about, risk. Measuring risk involves assessing the risk factors for peri-implant disease and using a risk score and risk profile for each patient. Managing risk is related to examining the implications of a patient’s risk profile result and the deciding the necessary action(s) that should be taken. This decision should consider the use of professional cleaning procedures, the maintenance instructions, patient motivation, the recall interval, or changes in the prosthetic complex. Communicating risk involves sharing information about the risk score with the patients, holding the patients responsible for their own health, and working together on short term goals (one recall schedule at a time) that can improve the results of the risk assessment (not only plaque control improvement but also smoking cessation and/or other lifestyle factors for example). Ultimately, this could improve the result of the

risk profile and recall regimen, via a positive feedback mechanism. The rules necessary to apply the current risk score for prediction consist in patients rehabilitated with dental implants, with at least one year of follow-up and with the possibility of evaluating the patient's periodontal history, clinical and radiographic diagnosis. The risk score can be performed in any evaluation appointment from the one year of follow-up onwards, enabling the patient and clinician to work on the negative aspects present at that time.

The main strength of this study is that to the authors' best knowledge, it presents the first risk score for predicting peri-implant disease that has been validated for patients who were rehabilitated with implant-supported restorations. Moreover, the predictive risk score had excellent discriminating ability, which will enable precise predictions. The limitations of this study included the study conduction in a single center and one implant system (suggesting caution in extrapolating the results); the fact that all variables were collected at baseline and their effect accounted for prediction in the remaining of the follow-up irrespective of the status remaining unaltered or altering (for example: plaque control; a limitation in every prediction study); and the average time between maintenance appointments (as they could be unevenly distributed during the follow-up period) that was performed for standardization and analytical purposes. The multifactorial origin of peri-implant disease presents a challenge with direct implications in prediction across different populations as different variables may exert an effect on the risk of incidence, making it impossible to account in a single model and therefore posing a limitation of this study (such as different implant systems, implant micro and macro designs, prosthodontic options or even clinician experience). Despite being validated in a different sample, studies of the different heterogeneous populations are needed to further strengthen the models' external validity.

## **5. CONCLUSIONS**

Within the limitations of this retrospective study it can be concluded that a tool that enables the 5-year prediction of peri-implant disease in patients with dental implants was validated. This tool could be used in implant dentistry to improve the prognosis for implant-supported restorations, providing a base for identifying patients at greater risk of peri-implant disease and enabling a stricter control. Maintenance appointments of < 6 months

or > 6 months did not influence the incidence of peri-implant disease when considering the matching of cases and controls by risk profile.

## References

- [1] Albrektsson, T. Consensus report of session IV. In *Proceedings of the First European Workshop on Periodontology*, 1<sup>st</sup> ed.; Lang, N.P., Eds.; Quintessence, London, UK, 1984, pp. 365–369.
- [2] Schwarz, F.; Derks, J.; Monje, A.; Wang, H.L. Peri-implantitis. *J. Periodontol.* **2018**, *89*, S267-S290.
- [3] Lee, C.T.; Huang Y.W.; Zhu, L.; Weltman, R. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *J. Dent.* **2017**, *62*, 1-12. doi: 10.1016/j.jdent.2017.04.011. Epub 2017 May 3.
- [4] De Araújo Nobre, M.; Mano Azul, A.; Rocha, E.; Maló P.; Salvado, F. Attributable fractions, modifiable risk factors and risk stratification using a risk score for peri-implant pathology. *J. Prosthodont. Res.* **2017**, *34*, 1-11. Doi:10.1016/j.jpor.2016.03.004 29 March 2016 Epub ahead of print.
- [5] Collins, F.S.; Varmus, H. A new initiative on precision medicine. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 793-795.
- [6] Mrdovic, I.; Savic, L.; Krljanac, G.; Asanin, M.; Lasica, R.; Djuricic, N.; Brdar, N.; Marinkovic, J.; Kocev, N.; Perunicic, J. Simple risk algorithm to predict serious bleeding in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J. Circ.* **2013**, *77*, 1719-27. Epub 2013 Apr 20.
- [7] Kobayashi, D.; Takahashi, O.; Ueda, T.; Deshpande, G.A.; Arioka, H.; Fukui, T. Risk factors for adverse reactions from contrast agents for computed tomography. *BMC. Med. Inf. Dec. Making.* **2013**, *13*, 18.
- [8] Sullivan, L.M.; Massaro, J.M.; D'Agostino Sr, R.B. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham study risk score functions. *Statist. Med.* **2004**, *23*, 1631-1660.
- [9] Cho-Yan Lee, J.; Mattheos, N.; Charles Nixon, K.; Ivanovski, S. Residual periodontal pockets are a risk indicator for peri-implantitis in patients treated for periodontitis. *Clin. Oral. Implants. Res.* **2012**, *23*, 325-333.
- [10] Bidra, A.S.; Daubert, D.; Garcia, L.T.; Kosinski, T.F.; Nenn, C.A.; Olsen, J.A. Clinical practice guidelines for recall and maintenance of patients with tooth-borne and implant-borne dental restorations, *J. Prosthodont.* **2016**, *25*, S32-S40.
- [11] Ramanauskaite, A.; Tervonen, T. The Efficacy of supportive Peri-Implant Therapies in Preventing Peri-Implantitis and Implant Loss: a Systematic Review of the Literature. *J. Oral. Maxillofac. Res.* **2016**, *7*, e12.
- [12] Monje, A.; Aranda, L.; Diaz, K.T.; Alarcón, M.A.; Bagramian, H.L.; Catena, A. Impact of maintenance therapy for the prevention of peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *J. Dent. Res.* **2016**, *95*, 372-379.
- [13] Howe, M.S. Implant maintenance treatment and peri-implant health. *Evid. Based. Dent.* **2017**, *18*, 8-10. doi: 10.1038/sj.ebd.6401216.
- [14] Bidra, A.S.; Daubert, D.; Garcia, L.T.; Gaunthier, M.F.; Kosinski, T.F.; Nenn, C.A. A systematic review of recall regimen of patients with dental restorations. Part 2: Implant-borne restorations. *J. Prosthodont.* **2016**, *25*, S16-S31.
- [15] Jemt, T.; Olsson, M.; Franke Stenport, V. Incidence of first implant failure: A retrospective study of 27 years of implant operations at one specialist clinic. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* **2015**, *17*, e501-e510. Doi: 10.1111/cid.12277. Epub 2014 Dec 23.
- [16] De Araújo Nobre, M.; Mano Azul, A.; Rocha, E.; Maló, P. Risk factors of peri-implant pathology. *Eur. J. Oral. Sci.* **2015**, *123*, 131-9. Doi: 10.1111/eos.12185. Epub 2015 Apr 20.
- [17] Mombelli, A.; Van Oosten, M.A.; Schurch Jr, E.; Lang, N.P. The microbiota associated with successful or failing titanium implants. *Oral. Microbiol. Immunol.* **1987**, *2*, 145-151.
- [18] Cole, P.; MacMahon, B. Attributable risk percent in case-control studies. *Br. J. Prev. Soc. Med.* **1971**, *25*, 242-4.
- [19] Mandrekar J.N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic assessment. *J. Thorac. Oncol.* **2010**, *5*, 1315-1316.
- [20] Zarb, G.; Koka, S.; Albrektsson, T. Hyperbole, clinical dissonance, and scratching the surface: Complication or disease? *Int. J. Prosthodont.* **2013**, *26*, 311.
- [21] Becker, S.T.; Beck-Broichsitter, B.E.; Graetz, C.; Dörfer, C.E.; Wiltfang, J.; Häslar, R. Peri-implantitis versus periodontitis: Functional differences indicated by transcriptome profiling. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* **2014**, *16*, 401-411.
- [22] Carcuac, O.; Berglundh, T. Composition of human peri-implantitis and periodontal lesions. *J. Dent. Res.* **2014**, *93*, 1083-1088.
- [23] Heitz-Mayfield, L.J. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J. Clin. Periodontol.* **2008**, *35*, S292-S304.

- [24] Albrektsson, T.; Buser, D.; Chen, S.T.; Cochran, D.; DeBruyn, H.; Jemt, T.; Koka, S.; Nevins, M.; Sennerby, L.; Simion, M. Statements from the Estepona Consensus Meeting on Peri-implantitis, February 2–4, 2012. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* **2012**, *14*, 781–782.
- [25] Konstantinidis, I.K.; Kotsakis, G.A.; Gerdes, S.; Walter, M.H. Cross-sectional study on the prevalence and risk indicators of peri-implant diseases. *Eur. J. Oral. Implantol.* **2018**, *8*, 75–88.
- [26] De Araújo Nobre, M.; Mano Azul, A.; Rocha, E.; Maló, P.; Salvado, F. Peri-implant pathology: The prevalence(s) of the condition, the risk model(s) of the condition. *Muskuloskeletal. Reg.* **2016**, *2*, e1271. Doi: 10.14800/mr.1271.
- [27] Qian, J.; Wennerberg, A., Albrektsson, T. Reasons for marginal bone loss around oral implants. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* **2012**, *14* 792–807.
- [28] Trindade, R.; Albrektsson, T.; Tengvall, P.; Wennerberg, A. Foreign body reaction to biomaterials: on mechanisms for buildup and breakdown of osseointegration. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* **2014**, doi:10.1111/cid.12274. [Epub ahead of print].
- [29] Rothman, K.J.; Greenland, M.A. Causation and causal inference in Epidemiology. *Am. J. Public. Health.* **2005**, *95*, 144S–150S.
- [30] Marrone, A.; Lasserre, J.; Bercy, P.; Brex, M. Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clin. Oral. Implants. Res.* **2013**, *24*, 934-940.
- [31] Gurgel, B.C.V.; Montenegro, S.C.L.; Dantas, P.M.C.; Pascoal, A.L.B.; Lima, K.C.; Calderon P.D.S. Frequency of peri-implant diseases and associated factors. *Clin. Oral. Implants. Res.* **2017**, *28*, 1211-1217. doi: 10.1111/clr.12944. Epub 2016 Aug 24.
- [32] Dalago, H.R.; Schuldt Filho, G.; Renvert, S.; Bianchini, M.A. Risk indicators for peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants. *Clin. Oral. Implants. Res.* **2017**, *28*, 144-150.
- [33] Moy, P.K.; Medina, D.; Shetty, V.; Aghaloo, T.L. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* **2005**, *20*, 569–577.
- [34] Chuang, S.K.; Wei, L.J.; Douglass, C.W.; Dodson, T.B. Risk factors for dental implant failure: a strategy for the analysis of clustered failure-time observations. *J. Dent. Res.* **2002**, *81*, 572–577.
- [35] Pjetursson, B.E.; Tan, K.; Lang, N.P.; Brägger, U.; Egger, M.; Zwahlen, M. A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. *Clin. Oral. Implants. Res.* **2004**, *15*, 625-42.

### **4.3 Um modelo de prognóstico a um ano para implantes dentários com doença peri-implantar.**

O terceiro artigo científico intitulado “*A prognostic model for the outcome of dental implants with peri-implant disease after one year.*” refere-se aos últimos dois aspetos da investigação: a construção de um modelo de prognóstico para implantes com doença peri-implantar e a validação do mesmo modelo numa amostra distinta da sua derivação.

Esta terceira publicação compreende o quarto objetivo e respetiva hipótese da presente investigação. Conforme colocado em hipótese, os pacientes com um desfecho negativo apresentaram os seguintes indicadores de prognóstico: idade (Risco Relativo = 1.04), história de periodontite (Risco Relativo = 3.13), doença peri-implantar severa (Risco Relativo = 3.26), comprimento do implante (Risco Relativo = 3.52) e desenvolvimento precoce da doença (Risco Relativo = 3.99). O modelo registou uma capacidade de discriminação significativa com uma área sob a curva (IC95%) de 0.763 (0.679;0.847) e de 0.709 (0.616;0.803) nas amostras de derivação e validação, respetivamente.

Os indicadores de prognóstico que compõem o modelo encontram paralelo na literatura internacional (Charalampakis e col. 2011; de Waal e col. 2016), alguns deles indicadores de risco para a doença peri-implantar. A performance do modelo de prognóstico tanto na amostra de derivação como na amostra de validação foi considerada do ponto de vista qualitativo como tendo boa capacidade de discriminação (Cooney e col. 2009; Selvarajah e col. 2014; Ramírez-Prado e col. 2015). O presente modelo de prognóstico constitui uma ferramenta fácil de utilizar, validada, muito útil, capaz de prever o prognóstico (bom e mau) com uma considerável percentagem de acerto considerando a imprevisibilidade da previsão do desfecho em implantes com doença peri-implantar.

O papel do candidato na obtenção dos resultados consistiu na execução de todas as etapas desde o planeamento, recolha de dados, análise estatística, escrita e submissão a publicação, sob supervisão do Orientador e da equipa do Comité de Tese.

Este artigo foi submetido à revista *International Journal of Oral Implantology* e encontra-se em revisão por pares no presente ano de 2019 (Anexo IX).

## **A prognostic model for the outcome of dental implants with peri-implant disease after one year.**

Miguel de Araújo Nobre,<sup>1,2</sup> Francisco Salvado,<sup>1</sup> Paulo Nogueira,<sup>3</sup> Evangelista Rocha,<sup>3</sup> Peter Ilg,<sup>4</sup> Paulo Maló.<sup>5</sup>

1. University Clinic of Stomatology, Faculty of Medicine, University of Lisbon, Portugal;
2. Research and Development Department, Maló Clinic, Lisbon, Portugal;
3. Institute of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, University of Lisbon, Portugal;
4. Oromaxillofacial Surgery, University of Campinas, São Paulo, Brasil;
5. Implantology Department, Maló Clinic, Lisbon, Portugal.

Corresponding author:

Miguel de Araújo Nobre

Address: Avenida dos Combatentes, piso 11, 1600-042 Lisboa, Portugal

Phone: +351 217 228 100

e-mail: [mignobre@gmail.com](mailto:mignobre@gmail.com)

Declarations of interest: none.

Funding: none.

## ABSTRACT

**Background and purpose:** This investigation, based on a 1-year retrospective cohort study, aimed to estimate and validate a prognostic model for ailing and failing implants due to peri-implant disease.

**Methods:** A total of 240 patients (male: 97; female: 143; average age of 57.3 years) with at least one ailing or failing implant per patient were included: 120 patients for the model derivation set and 120 patients for the model validation set. The primary outcome measure was the implant status: success, defined as the arrest of the disease, or failure defined as implant extraction, prevalence or re-incidence of peri-implant disease). Other variables (collected at baseline) were: age, gender, systemic conditions, time of follow-up, implant position, implant length, implant surface, abutment height, bone level, type of rehabilitation, opposing dentition, history of Periodontitis, mechanical complications, bacterial plaque, bleeding, peri-implant pockets, type of material used in the restoration, proximity of other implants/teeth, smoking and surgical intervention. The relative risk (RR) was estimated for the predictors through logistic regression and the c-statistic (95% confidence interval) was calculated for both the derivation and validation sets. Significance level was set at 5%.

**Results:** The risk model retrieved the prognostic factors age (RR = 1.04), history of Periodontitis (RR = 3.13), severe peri-implant disease status (RR = 3.26), implant length (RR = 3.52), early disease development (RR = 3.99), with good discrimination in both the derivation set (0.763 [0.679;0.847]) and validation set (0.709 [0.616;0.803]).

**Interpretation:** Based on the results, several prognostic factors were associated with a poor outcome of implants with peri-implant disease. A prognostic risk model for estimating the outcome of implants with peri-implant disease is available, with a good performance considering the c-statistic evaluation in both the derivation and validation sets.

## INTRODUCTION

Dental implant treatment has evolved over the years to a predictable outcome in the long term with high success rates reported irrespective of the type of restoration (single teeth, fixed partial prosthesis or full-arch).<sup>1-3</sup> Nevertheless, mechanical and biological complications can occur, threatening long term implant success.<sup>1</sup> One of such complications is peri-implant disease.

Defined as the term for inflammatory reactions with loss of supporting bone tissue surrounding an implant in function,<sup>4</sup> influenced by biological and biomechanical factors that negatively affect the outcome of implant supported restorations with presence of inflammatory signs and loss of supporting bone around an implant in function,<sup>5,6</sup> the prevalence of peri-implant disease is reported in the literature with a wide range, between 4.7 to 43% at implant level, and from 1% to >56% at patient level.<sup>7-11</sup> This observed variability in the prevalence of the condition between different studies is at least partly explained by methodological issues related to heterogeneous case definitions and diagnostic criteria, making it challenging to compare across studies. Nevertheless, recent systematic reviews and meta-analysis investigating the frequency of peri-implant diseases reported a frequency/prevalence of 18.8%-22% for peri-implant disease at patient level.<sup>8,10,12</sup>

From a causal component mechanism standpoint, as a chronic condition, peri-implant disease is potentially influenced by multiple risk indicators including: history of Periodontitis, biological factors such as bacterial plaque, bleeding and bone level, biomechanical factors such as occlusal overloading, prosthesis lack of passive fit, prosthetic component loosening, type of material used in the restoration or the proximity of other implants and/or teeth and background factors related to poorly constructed implants placed and handled by untrained clinicians, together with patient characteristics and function time.<sup>6,10,13-18</sup> Considering peri-implant disease as the major risk for late implant failure, and given that the outcome of therapy of implant-supported rehabilitations affected with peri-implant disease is considered unpredictable,<sup>5</sup> it is important to develop strategies that can help avoiding the incidence of the disease: In this sense, primary prevention is paramount,<sup>19</sup> with patient self-care and clinical maintenance assuming an important role as effective preventive measures to manage peri-implant diseases.<sup>8,20</sup>

Moreover, the use of risk scores that help identifying patients at a greater risk for the incidence of disease represent an important tool, simplifying the assessment of the multifactorial nature of peri-implant disease for the clinician, while motivating patients to change risk factors in order to reduce their own risk.<sup>6</sup>

Nevertheless, when peri-implant disease is diagnosed, the outcome is not predictable and in the majority of situations it is not possible to arrest progression, with more than 50% of disease re-incidence or implant failure.<sup>20</sup> The study of prognostic factors in patients already affected by the disease, especially in multivariable analysis (prognostic models) represent an important tool used for some time in other specialties of Medicine to increase the predictability of the outcome or to properly select patients for interventions.<sup>21,22</sup> However, models for patients with peri-implant disease are absent. The aim of this study was to report on the derivation and validation of a prognostic model for implants with peri-implant disease.

## MATERIALS AND METHODS

This article was written following the Strobe (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines.<sup>23</sup> This retrospective cohort study was approved by the Ethical Committee for Health (authorization 010/2013), the Faculty of Medicine-University of Lisbon Ethical Board (Process 270/2015) and the Faculty of Medicine-University of Lisbon Scientific Board (Process CC-120), following the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. The patients provided an informed consent in order to participate in the study.

The study was conducted at a private rehabilitation centre (Lisbon, Portugal) and at the Faculty of Medicine, University of Lisbon (University Clinic of Stomatology) between March 2015 and August 2017. The patients were rehabilitated between January 2012 and December 2015 and followed until December 2016; Data collection occurred between January 2016 and November 2016; Data analysis occurred between November 2016 and August 2017.

The population included patients over 18 years, of both genders, rehabilitated with the same type of implants at a center for Implantology and Fixed Oral Rehabilitation

(Lisbon, Portugal). The patients were randomly selected from the archives of an epidemiological surveillance study<sup>11</sup> at the private rehabilitation center. Inclusion criteria were patients rehabilitated with implant supported prostheses with a diagnostic of peri-implant disease, with a minimum of 1 year post-surgery (cut off value to prevent overlapping between early implant failure and peri-implant disease); followed at the clinical center and who agreed to participate through written informed consent. Exclusion criteria were patients who refused or were unable to give informed consent; whose medical records were incomplete/missing; patients not followed at the private rehabilitation center; patients presenting with peri-implant pockets > 4 mm in the first year of implant function and patients with bone level located on the implants' apical third.

Peri-implant disease was defined as the presence of peri-implant pockets  $\geq 5$  mm, bleeding on probing and/or suppuration, with concurrent presence of marginal bone loss or clinical attachment loss  $\geq 2$  mm comparatively to the previous examination).<sup>24</sup> The disease severity was defined using a threshold for marginal bone loss at the time of diagnosis: a radiographic image exhibiting a marginal bone loss of more than 1/3 of the implants' length was defined as severe peri-implant disease, while a marginal bone loss of less than 1/3 of the implants' length was considered as mild peri-implant disease.

Baseline recordings were set at the diagnosis of peri-implant disease. The patients' records were reviewed: record sheets, radiographs, medical history and data collection, filling in the data on a digital form. Examinations were performed by a team of calibrated clinicians with estimation of inter-examiner reliability.<sup>11</sup> The dental implants inserted in this study were from the Nobel Biocare system (Brånemark system, NobelSpeedy, Nobel Biocare AB, Gothenburg, Sweden) and the same team performed implant insertion and surgical treatment to the implants.

#### Follow-up and interventions

The patients were followed from baseline (time of diagnosis of the disease) with clinical observations at the time of disease recurrence or at 2 months, 6 months and one year of post-diagnosis.

## Predictors and model development

The dependent variable was the implant prognostic (remission or failure): The state of remission was defined as the maintenance of a probing pocket depth  $\leq 4$  mm, and absence of suppuration, mobility or marginal bone loss (evaluated through standardized radiographs) during the period of one year post-diagnosis; the state of failure was defined as the removal of the implant; the maintenance, progression or re-incidence of the disease within one year of the post-diagnostic follow-up, characterized by implant mobility, or the presence of peri-implant pockets  $> 4$  mm, or suppuration, or additional marginal bone loss (evaluated through standardized radiographs).

Patient and restoration related characteristics that could be determined easily and reliably during follow-up appointments were considered for inclusion in the prognostic model. If a patient registered two or more implants with peri-implant disease, one implant was randomly selected. Initially, a set of 20 potential predictor variables associated with good or bad prognosis of peri-implant disease were examined (all collected at the point of diagnosis).<sup>25-31</sup> The selection of 20 variables *a priori* for the univariable analysis was performed considering the fulfillment of a number of criteria for causal inference:<sup>32</sup> temporality, (the exposure preceded the effect), biological plausibility (the cause and effect story made biological sense), coherence (the cause and effect story made sense considering all knowledge available). These predictors included demographics (age in life years and gender); history of periodontitis (presence; absence), comorbidities (presence; absence), smoking habits (non-smoker; current smoker), implant position per arch (maxilla; mandible); implant position within the arch (anterior; posterior); proximity of the implants to other teeth or implants (absence of an implant or natural tooth immediately next to the implant; implant localized next to natural teeth or other implants); early disease development (time of follow-up in months at the point of diagnostic recoded to:  $< 4$  years;  $\geq 4$  years); implant length (measured in millimeters and recoded to :  $\leq 13$  mm;  $> 13$  mm); implant surface (machined, anodically oxidized); abutment height (1 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm, 5 mm, 6 mm); type of opposing dentition (removable prosthesis; natural teeth; fixed prosthesis over natural teeth; implant-supported prosthesis); type of material used in the restoration (full ceramic, metal-ceramic, metal-acrylic, full acrylic resin); incidence of mechanical complications (presence or absence of fractures or prosthetic component

loosening); bacterial plaque based on the modified plaque index (mPLI)<sup>33</sup> (absence or presence); bleeding based on the modified bleeding index (mBI)<sup>33</sup> (absence or presence); peri-implant pocket depth measured in millimeters using a plastic periodontal probe calibrated to 0.25 N ( $\leq 6$  mm;  $> 6$  mm); disease severity evaluated through marginal bone loss (located at the implants' coronal third or middle third); therapeutic approach for the treatment of peri-implant disease (non-surgical treatment alone; combination of non-surgical and surgical treatments). For the present analysis the predictors that were related to the outcome were selected based on multivariable analysis considering the remaining criteria for causal inference: strength of association, consistency, specificity, biological gradient, experiment and analogy.<sup>32</sup> The prognostic model was derived from the first set of patients randomly selected (derivation set) and was again tested in a second set of patients randomly selected (validation set).

## Bias

Strategies to prevent or limit bias included the diagnosis through several clinical and radiographic criteria and including only implant restorations with at least 1 year of follow-up to prevent diagnostic error. Primary care patients from the same population were selected (no referral patients were included), reducing the probability of population bias.

Potential confounding of bacterial plaque and smoking was tested statistically evaluating the association as a prognostic factor and the association with other potential prognostic factors.

## Study size

The sample size was calculated using software (Power and Sample size calculation, v.2.1.30, February 2003),<sup>34</sup> considering significance level of 5%; statistical power of 80%; a probability of failure of 50%<sup>20</sup> and a relative risk of failure of 1.54. Considering these calculations, 100 patients should be included. Considering a potential patient lost to follow-up rate of 20%, 120 patients were included. Two sets of patients were selected, a first set

of 120 patients to derive the potential prognostic model and a second set of 120 patients to test the predictive capacity of the prognostic model.

### Statistical methods

Descriptive statistics and multivariable inferential statistics were performed using the patient as unit of analysis. The characterization of the sample was performed through frequencies and descriptive statistics to the demographic variables (age, gender). Univariate logistic regression analysis was conducted to test the association of potential predictors and failure. The variables individually associated with the outcome of failure ( $p < 0.05$ ) were tested in a multivariable logistic regression model. The statistical performance of the final model was evaluated according to the variables' statistical significance ( $p < 0.05$ ) and the Omnibus tests of Model Coefficients (chi-square tests to test the improvement of the model with the explanatory variables compared to the baseline model). The inclusion of risk indicators in the model was performed considering the potential statistical limitations of inserting too many variables, yielding a statistical bias (10 events per variable).<sup>35</sup> With this method it became possible to identify the variables that maintained their weight in association with the prognosis of peri-implant disease when controlled for other factors. For each variable identified as independent factor, a coefficient  $\beta$ , p-value of the test, and relative risk (RR) estimate with 95% confidence interval (CI) were given. The agreement or difference between predicted and observed event (calibration) was assessed using the Hosmer-Lemeshow chi-square estimates. The level of significance chosen was 5%. Statistical analysis was performed using the software IBM SPSS version 17 (IBM, Chicago, USA).

### Internal and external validation

The discriminatory power of the model in the derivation set (internal validation) was evaluated through the area under the curve statistic (AUC) using receiver operating characteristic (ROC) curve. The ROC curves were estimated indicating the AUC and 95% confidence intervals (95% CI). The final model was tested in the validation set (external

validation), a new random sample of 120 patients with peri-implant disease. Performance criteria comprised the discriminatory power measured using the AUC.

### Model presentation

The final model was presented in a score chart, using the scores based on the regression coefficients (beta values) and the transformation of the logit to probability using a logit transformation table ( $p = 1/[1 + e^{-\text{logit}(p)}]$ ). The relation between risk indicators and outcome can be calculated from an Excel spreadsheet.

## RESULTS

### Participants

There were initially 1711 patients diagnosed with peri-implant disease. Of these, 428 patients were excluded due to representing long term prevalent cases and 5 patients with implants inserted in another center. From the remaining 1278 patients, 49 had the clinical and radiographical manifestations of the disease during the implants' first year of follow-up and were excluded, rendering a final 1229 patients potentially eligible for inclusion. During the random sampling process, 27 patients registered bone level on the implants' apical third and were considered as failures not included in the final 240 patients selected for inclusion in the present study. Therefore, the current analysis was based on data from 240 patients with 1590 implants (with one implant per patient randomly selected).

Patient characteristics are depicted in Table 1. A total of 73 female and 47 male patients composed the derivation set, while 69 women and 51 male patients composed the validation set. The average age of the patients in both the derivation and validation sets was 58.6 years. One patient from the validation set (0.8%) was lost to follow-up.

Results reported according to disease severity.

Five patients had five implants removed during follow-up because of persisting peri-implant disease and 126 additional patients had their implants classified as failures based on the previously stated criteria. In total, 131 patients (54.6%) showed failure in remission of the disease. The outcome of peri-implant disease after 1 year of follow-up was characterized by a failure percentage of 54.2% (n= 65 patients) and 55% (n= 66 patients) in the derivation and validation sets, respectively. Disease severity significantly influenced the outcome of peri-implant diseased implants after 1 year of follow-up: Severe disease led to poor prognosis in both the derivation and validation sets, with 63.6% and 62.1% prevalence of disease, respectively, compared to 42.6% and 49.2% of mild disease status in derivation and validation sets.

#### Treatment protocols

The treatment protocol included non-surgical treatment, alone or in combination with surgical treatment: Non-surgical treatment alone was performed (n = 197 patients; derivation set: n = 100; validation set = 97 patients) by scaling with an ultrasonic scaler device, irrigating with 0.2% chlorhexidine gel and prescribing the same solution for the patient to administrate at home in daily care, followed by a re-evaluation after two months. The surgical treatment was performed (n = 43 patients; derivation set: n = 20 patients; validation set = 23 patients) through open flap, removal of granulation tissue, decontamination of the implant surface both mechanical using an ultrasonic scaler and chemically through a polish using a brush attached to the contrangle and 0.2% chlorhexidine and saline irrigation. Subsequently, the mucosal flap was apically positioned, sutured with 4-0 non-resorbable sutures (Braun Silkam non-absorbable 4-0, Aesculap, Tuttlinged, Germany), and systemic antibiotics were prescribed to the patient (amoxiciline 875 mg + clavulanic acid 125 mg, Labesfal, Campo de Besteiros, Portugal) starting three days pre-surgery and extending to five days post-surgery. Suture removal occurred after 10 days and a re-evaluation after two months.

## Prognostic factors

The results of the univariable and multivariable logistic regression analysis are presented in Table 2. The results of the univariable analysis showed a significant association ( $p < 0.05$ ) between the outcome (implant failure or disease progression after 1-year of follow-up) and five prognostic factors. The RR of the five prognostic factors included in the multivariable prognostic model were: age (RR = 1.04, 95% CI [0.99-1.08],  $p = 0.105$ ), history of periodontitis (RR = 3.13, 95% CI [1.15-8.55],  $p = 0.026$ ), severe peri-implant disease status (RR = 3.26, 95% CI [1.37-7.81],  $p = 0.008$ ), implant length > 13 mm (RR = 3.52, 95% CI [1.48-8.37],  $p = 0.004$ ) and early disease development (RR = 3.99, 95% CI [1.62-9.82],  $p = 0.003$ ). The AUC of the model was 0.763 (95%CI [0.679;0.847],  $p < 0.001$ ) and is illustrated in Figure 1.

## Model Presentation

A simple score chart for the application of the prognostic model is presented in Figures 2-4, which can be used to obtain approximations of the relation between risk indicators and outcome for individual patients. For example, a 65 years old patient with history of periodontitis, registering peri-implant disease in an implant of 11.5 mm of length with less than 4 years of follow-up at diagnostic and bone level located on the implants' coronal third, has a model score of 1.299 (log odds). According to Figure 3, this score corresponds to poor prognosis with risk of unfavorable outcome of approximately 80% at one-year post-diagnosis.

## Prognostic model validation

The prognostic model maintained the significance ( $p = 0.007$ ; Omnibus test of model coefficients) and calibration ( $p = 0.211$ ; Hosmer and Lemeshow test) in the validation set. The discriminatory ability of the model slightly decreased in the validation set, with an AUC of 0.709 (95% CI [0.616;0.803],  $p < 0.001$ ) as illustrated in Figure 5.

## DISCUSSION

This study investigated potential prognostic factors for peri-implant disease. The aim of this study was not to evaluate the efficacy of surgical interventions in the treatment of peri-implant disease (considering that there was only one type of surgical intervention and that the attribution of the surgical intervention depended on several conditions), but to predict a patient's prognosis at the time of diagnosis. This paper described the development and validation process of a prognostic model based on patient and implant characteristics, to predict the one-year post-diagnostic outcome of implants with peri-implant disease.

The present study has strengths and limitations. The main strength of the present study is related to the lack of other studies constructing short-term prognostic models for implants with peri-implant disease. The innovative results can therefore be used to help in the decision-making process in the attempt to discriminate between good or poor prognosis of implants with peri-implant disease. Furthermore, the use of a cohort study design; a multivariable approach to design and analysis (as usually individual risk assessment is poor when based on just one risk indicator); the well-defined population; reporting the results according to the disease severity and including disease severity in the prognostic model controlling for the potential bias; the uniformity with cases from the same center using standardized protocols (for diagnostic, interventions and follow-up periods) represent further strengths.<sup>36-38</sup> Nevertheless, despite the standardized protocols, the attribution of a treatment modality (namely surgical intervention) did not depend only on local factors present at the implant site but also on the patient's acceptance, leading to variations in the use of the surgical intervention and representing a limitation. The formal randomization process during sampling aimed to address this issue, and despite the non-significant association between the variable surgical intervention and the prognosis of the implant this result should be interpreted with caution considering the limitation described. A further limitation was the fact that the present study was conducted in a rehabilitation center with several units but at which the majority of patients were Portuguese. Although validated, prospective studies at multiple centers and with heterogeneous populations are needed in the future to further refine the model.

Prognosis consists in the estimation of the risk of a future outcome in individuals based on their clinical and non-clinical characteristics.<sup>37</sup> Despite the inclusion of prognosis as a principal concept of medicine by Hippocrates, prognostic research receive limited attention when compared with therapeutic and aetiological research,<sup>37</sup> being virtually inexistent in Implant Dentistry. Prognostic factors consist in clinical, molecular or pathologic characteristics of a patient or disease (a starting point) that are associated with a clinical outcome (an end point).<sup>36,39</sup> Hence, prognostic factors discriminate groups of patients with a different average prognosis and thus inform and enhance the basic prognosis,<sup>36</sup> being used to identify the likely progression of a patient's disease.

This is the first study to propose a model to quantitatively estimate the risk of unfavorable outcome in patients with peri-implant disease through a prognostic model. The largest amount of prognostic information was contained in the core of the five predictors included in the model: age, history of periodontitis, disease severity, implant length > 13 mm and early disease development. The predictors in our model are consistent with previously reported predictive markers associated with treatment outcome of implants with peri-implant disease namely: early disease development (disease diagnosed before four years of follow-up)<sup>27</sup> and bone loss,<sup>40,41</sup> both significantly associated with failure of peri-implant disease treatment. Charalampakis et al.<sup>27</sup> in a follow-up study of 245 patients after treatment of peri-implant disease, registered a follow-up under 4 years with failure of peri-implant disease treatment, being the only variable that remained significantly associated with the outcome in multivariable analysis. Considering the quantitative analysis of the present study, early disease development was the most significant prognostic factor based on the relative risk. Lagervall and Jansson,<sup>40</sup> in a retrospective study to investigate the treatment outcome of peri-implantitis and to identify factors influencing the treatment success rate in 150 patients registered implants with bone loss exceeding 1/3 of the implant length to be significantly associated with failure of treatment. De Waal et al.<sup>41</sup> in a study investigating prognostic indicators for surgical treatment of peri-implant disease after 12 months in 74 patients, associated an average bone loss of 4 mm at baseline with a poor outcome. Disease severity was expected to significantly influence the prognostic of implants with peri-implant disease, as lower bone levels correspond not only to less implant capacity to respond to treatment but also for

sustaining occlusal load, decreasing the probability of a good outcome. Early diagnosis of peri-implant disease is therefore essential to increase the probability of a good prognosis.

History of Periodontitis was identified as a prognostic factor in the present study and was previously reported to be a risk indicator for peri-implant disease.<sup>24,42</sup> Patients with history of periodontitis that received dental implants have previously demonstrated a tissue-destructive inflammatory response in the periodontium, with an exacerbated inflammatory response that may be activated in the development of peri-implant disease.<sup>43</sup> This mechanism may explain the fact that one in every four healthy individuals developed peri-implant disease, compared to 1.7 in each individual with history of periodontitis,<sup>44</sup> representing a potential predisposing factor.<sup>24</sup> This inflammatory burden may be the mechanism also influencing a poor prognosis of implants with peri-implant disease.

Implant length (implants >13 mm) were registered as a prognostic factor for poor outcome. This result should be interpreted within the context of the implants' macro and micro designs. Bone loss was measured in a standardized approach using the implant's coronal, middle or apical thirds, but this approach might give different absolute values of bone loss between implants of 7 mm of length (where the implant's coronal third would comprise up to 2.3 mm) and implants of 18 mm of length (where the implant's coronal third would comprise up to 6 mm). Dental implants with peri-implant disease imply the presence of bone loss and attachment loss, exposing the implant surface to the oral environment through soft tissue recession or inducing the formation of peri-implant pockets, both potentially favoring the accumulation of bacterial plaque. In the presence of these conditions, the effective removal of bacterial plaque might be more difficult. Considering the micro design, the majority of implants in this sample was of anodically oxidized surface which according to previous studies on prognostic markers for the treatment of peri-implant disease implies a potential favorable environment for bacterial plaque accumulation in the presence of poor oral hygiene habits,<sup>41</sup> with bacteria expressing a more virulent and resistant profile in a mechanism of acute infection at early stage whose remission to healthy levels may be difficult considering the current treatment alternatives.<sup>27</sup>

In the present study, post-hoc analysis revealed that the distribution of bacterial plaque according to the implant length was significantly different between implants of up to 13 mm of length and implants of more than 13 mm of length: patients with longer implants

exhibited more plaque accumulation, a condition that might negatively influence the prognosis and should be further investigated in new studies.

Age was significantly associated with a poor prognosis after one year of follow-up on the univariable analysis but not in the multivariable analysis when controlled for other variables of interest. The effect of age as a risk indicator for peri-implant disease was previously reported in clinical studies.<sup>11,45-47</sup> With increased age, a higher incidence of chronic systemic diseases is common with a potential effect of compromising directly or indirectly peri-implant health. This result may be associated with lower immunity and compromised healing capacity, contributing to the development of peri-implant disease when associated with history of periodontitis and cardiovascular disease and increasing the probability of a poor outcome.<sup>48</sup> Nevertheless, considering the prognosis of peri-implant disease, age might have secondary prognostic significance when the remaining factors are controlled, judging by the results of studies evaluating prognostic markers in the treatment of peri-implant disease (age with a non-significant association with failure),<sup>27,41</sup> and confirmed by the results of the present study.

There are strengths and limitations in the use of these prognostic factors on the clinical setting: The strength of these particular prognostic factors rely on their determination being performed easily and reliably during follow-up appointments. The potential limitations may rely on the prognostic factor history of periodontitis that in complete edentulous patients is dependent on the patients' memory.

Several previously reported risk factors or potential confounders for peri-implant disease, including smoking and bacterial plaque, were also considered in our study, but were consequently not included in the final model. While bacterial plaque is still considered as an unproven cause of peri-implant disease,<sup>49,50</sup> previous literature suggested that bacterial plaque and smoking could potentially be a confounder for the incidence of peri-implant disease as they related to periodontitis.<sup>14,24</sup> Nevertheless, statistical analysis was performed in the present study to investigate the hypothesis of a confounding effect with the results failing to demonstrate a significant association of bacterial plaque or smoking with the outcome or any of the predictors used in the prognostic model. Furthermore in the current setting, smoking could be considered a potential predicate factor of treatment response rather than a prognostic factor. Despite the facts it seems advisable to

recommend patients for smoking cessation and improvement of oral hygiene habits as part of the strategy to resolve peri-implant disease.<sup>27</sup>

The prognostic model was validated in a second sample of 120 patients (validation sample). The results obtained in the prognostic model indicate a high degree of significance ( $p < 0.001$  for the goodness of fit), together with a good discrimination ability for unfavorable outcome given by the AUC statistic above 70% in both the derivation set (0.7) and validation set (0.709). This qualitative interpretation is performed based on the limits of the AUC that range between 0.5 (no discrimination) and 1.0 (perfect discrimination) of patients with remission of the disease or patients with progressive disease. A value of the AUC between 0.7 and 0.8 (as registered in the present study) implies considering the model to have good discrimination,<sup>51-53</sup> given that values rarely exceed 0.8 for risk estimation.<sup>45</sup> This validation is important for reliable application of models outside the respective development settings. As this represents the first prognostic model for implants with peri-implant disease, the model should be tested in other samples and populations in order to increase its external validity or may serve as a reference for the comparison of new model evaluating the prognosis of implants with peri-implant disease.

Given that peri-implant disease is a chronic disease, re-treatment may be necessary, and therefore larger well-designed RCTs with follow-ups longer than 1 year are needed.<sup>54</sup> The authors propose the current prognostic model to aid in the selection of patients for more efficient design of clinical trials in the investigation of treatment outcomes in patients with peri-implant disease, for example by excluding both patients with very poor or very good prognosis while performing covariate adjustment of a treatment effect.

The present study represents the first step of a long term evaluation of the outcome of peri-implant disease that is planned to be investigated during 5 years post-diagnosis with the current model estimated to be re-evaluated at 3-years and 5 years post-diagnosis.

Within the limitations of this study, a prognostic model that provided good discrimination between patients with good and poor outcome of peri-implant disease after 1-year of diagnosis is available. This model may be useful for providing representative information to patients with peri-implant disease on outcome expectations, for

stratification and covariate adjustment in clinical trials, or as a topic for evaluating quality of care.

## REFERENCES

1. Pjetursson BE, Tan K, Lang NP, Brägger U, Egger M, Zwahlen M. A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:625-42.
2. Kwon T, Bain PA, Levin L. Systematic review of short- (5-10 years) and long-term (10 years or more) survival and success of full-arch fixed dental hybrid prostheses and supporting implants. *J Dent* 2014;42:1228-41.
3. Hjalmarsson L, Gheisarifar M, Jemt T. A systematic review of survival of single implants as presented in longitudinal studies with a follow-up of at least 10 years. *Eur J Oral Implantol* 2016;9:S155-62.
4. Albrektsson T. Consensus report of session IV. In: Lang NP, ed. *Proceedings of the First European Workshop on Periodontology*. London, UK: Quintessence, 1984; 365–369.
5. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: treatment of peri-implantitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jan 18;1:CD004970. doi: 10.1002/14651858.CD004970.pub5.
6. de Araújo Nobre M, Mano Azul A, Rocha E, Maló P, Salvado F. Attributable fractions, modifiable risk factors and risk stratification using a risk score for peri-implant pathology. *J Prosthodont Res* 2017;61:43-53. doi:10.1016/j.jpor.2016.03.004. Epub 2016 Mar 29.
7. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* 2008;35:S286-S291. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01274.x.
8. Atieh MA, Alsabeeha NH, Faggion CM Jr, Duncan WJ. The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2013;84:1586-98. doi: 10.1902/jop.2012.120592. Epub 2012 Dec 13.
9. Marcantonio C, Nicoli LG, Marcantonio Junior E, Zandim-Barcelos DL. Prevalence and Possible Risk Factors of Peri-implantitis: A Concept Review. *J Contemp Dent Pract* 2015;16:750-7.
10. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol* 2015;42:S158-71. doi: 10.1111/jcpe.12334.
11. de Araújo Nobre M, Maló P. Prevalence of periodontitis, dental caries, and peri-implant pathology and their relation with systemic status and smoking habits: Results of an open-cohort study with 22009 patients in a private rehabilitation center. *J Dent* 2017;67:36-42.
12. Lee CT, Huang YW, Zhu L, Weltman R. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2017;62:1-12.
13. Uribe R, Peñarrocha M, Sanchis JM, Garcia O. Marginal periimplantitis due to occlusal overload. A case report. *Med Oral* 2004; 9: 159–162.
14. Renvert S, Persson GR. Periodontitis as a potential risk factor for peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2009; 36:9S–14S.

15. Qian J, Wennerberg A, Albrektsson T. Reasons for marginal bone loss around oral implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012;14: 792–807.
16. Fu JH, Hsu YT, Wang HL. Identifying occlusal overload and how to deal with it to avoid marginal bone loss around implants. *Eur J Oral Implantol* 2012;5: 91S–103S.
17. Monje A, Catena A, Borgnakke WS. Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2017;44:636-648.
18. De Araújo Nobre M, Maló P, Gonçalves Y, Sabas A, Salvado F. Dental implants in diabetic patients: retrospective cohort study reporting on implant survival and risk indicators for excessive marginal bone loss at 5 years. *J Oral Rehabil* 2016; 43;863-870.
19. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Aass AM, Demirel K, Derks J, Figuero E, Giovannoli JL, Goldstein M, Lambert F, Ortiz-Vigon A, Polyzois I, Salvi GE, Schwarz F, Serino G, Tomasi C, Costa FO, Takenaka-Martinez S, Cota LO, Ferreira SD, Silva GL, Costa JE. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* 2012;39:173-81. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01819.x. Epub 2011 Nov 23.
20. Esposito M, Grusovin MG, De Angelis N, Camurati A, Campailla M, Felice P. The adjunctive use of light-activated disinfection (LAD) with FotoSan is ineffective in the treatment of peri-implantitis: 1-year results from a multicentre pragmatic randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol* 2013;6:109-19.
21. Magliocchetti N, Torchio P, Corrao G, Aricò S, Favilli S. Prognostic factors for long-term survival in cirrhotic patients after the first episode of liver decompensation. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:38-46.
22. Kemeny N, Braun DW Jr. Prognostic factors in advanced colorectal carcinoma. Importance of lactic dehydrogenase level, performance status, and white blood cell count. *Am J Med* 1983;74:786-94.
23. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008.
24. de Araújo Nobre M, Mano Azul A, Rocha E, Maló P. Risk factors of peri-implant pathology. *Eur J Oral Sci* 2015;123:131-9.
25. Chuang SK, Wei LJ, Douglass CW, Dodson TB. Risk factors for dental implant failure: a strategy for the analysis of clustered failure-time observations. *J Dent Res* 2002;81:572-577.
26. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20:569-577.
27. Charalampakis G, Rabe P, Leonhardt A, Dahlén G. A follow-up study of peri-implantitis cases after treatment. *J Clin Periodontol* 2011;38:864-71.

28. Ramanauskaite A, Baseviciene N, Wang HL, Tözüm TF. Effect of History of Periodontitis on Implant Success: Meta-Analysis and Systematic Review. *Implant Dent* 2014;23:687-96.
29. de Araújo Nobre MA, Maló P, Oliveira SH. The influence of implant location and position characteristics on periimplant pathology. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 2014;3:125-129.
30. de Araújo Nobre MA, Maló P. The influence of rehabilitation characteristics in the incidence of peri-implant pathology: a case-control study. *J Prosthodont* 2014;23:21-30.
31. de Araújo Nobre MA, Maló PS, Oliveira SH. Associations of clinical characteristics and interval between maintenance visits with peri-implant pathology. *J Oral Sci* 2014;56:143-50.
32. Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol* 2015;12:14. doi:10.1186/s12982-015-0037-4. eCollection 2015.
33. Mombelli A, van Oosten MA, Schurch E Jr, Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol.* 1987;2:145-51.
34. Dupont WD, Plummer WD: 'Power and Sample Size Calculations for Studies Involving Linear Regression', *Controlled Clinical Trials* 1998; 19:589-601.
35. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373–1379.
36. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KG, Abrams K, Kyzas PA, Malats N, Briggs A, Schroter S, Altman DG, Hemingway H; PROGRESS Group. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS Med.* 2013;10:e1001380. doi:10.1371/journal.pmed.1001380. Epub 2013 Feb 5.
37. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ.* 2009;338:b375. doi:10.1136/bmj.b375.
38. Hansebout RR, Cornacchi SD, Haines T, Goldsmith CH. How to use an article about prognosis. *Can J Surg* 2009;52:328-336.
39. Webster JD, Dennis MM, Dervisis N, Heller J, Bacon NJ, Bergman PJ, Bienzle D, Cassali G, Castagnaro M, Cullen J, Esplin DG, Peña L, Goldschmidt MH, Hahn KA, Henry CJ, Hellmén E, Kamstock D, Kirpensteijn J, Kitchell BE, Amorim RL, Lenz SD, Lipscomb TP, McEntee M, McGill LD, McKnight CA, McManus PM, Moore AS, Moore PF, Moroff SD, Nakayama H, Northrup NC, Sarli G, Scase T, Sorenmo K, Schulman FY, Shoieb AM, Smedley RC, Spangler WL, Teske E, Thamm DH, Valli VE, Vernau W, von Euler H, Withrow SJ, Weisbrode SE, Yager J, Kiupel M; American College of Veterinary Pathologists' Oncology Committee. Recommended guidelines for the conduct and evaluation of prognostic studies in veterinary oncology. *Vet Pathol* 2011;48:7-18. doi:10.1177/0300985810377187. Epub 2010 Jul 27.
40. Lagervall M, Jansson LE. Treatment outcome in patients with peri-implantitis in a periodontal clinic: a retrospective study. *J Periodontology* 2013;84:1365-1373.

41. de Waal YC, Raghoobar GM, Meijer HJ, Winkel EG, van Winkelhoff AJ. Prognostic indicators for surgical peri-implantitis treatment. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:1485-1491. doi: 10.1111/clr.12584. Epub 2015 Mar 29.
42. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol* 2008;35:S292-S304. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01275.x.
43. Hultin M, Gustafsson A, Hallstrom H, Johansson LA, Ekfeldt A, Klinge B. Microbiological findings and host response in patients with periimplantitis. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:349-358
44. Casado PL, Pereira MC, Duarte ME, Granjeiro JM. History of chronic periodontitis is a high risk indicator for peri-implant disease. *Braz Dent J* 2013;24:136-41. doi: 10.1590/0103-6440201302006.
45. Marrone A, Lasserre J, Bercy P, Brex MC. Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clin Oral Implants Res* 2013;24:934-40. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02476.x. Epub 2012 May 3.
46. Konstantinidis IK, Kotsakis GA, Gerdes S, Walter MH. Cross-sectional study on the prevalence and risk indicators of peri-implant diseases. *Eur J Oral Implantol* 2015;8:75-88.
47. Poli PP, Beretta M, Grossi GB, Maiorana C. Risk indicators related to peri-implant disease: an observational retrospective cohort study. *J Periodontal Implant Sci* 2016;46:266-76.
48. Renvert S, Aghazadeh A, Hallström H, Persson GR. Factors related to peri-implantitis - a retrospective study. *Clin Oral Implants Res* 2014;25:522-9. doi: 10.1111/clr.12208. Epub 2013 Jun 17.
49. Cecchinato D, Parpaiola A, Lindhe J. Mucosal inflammation and incidence of crestal bone loss among implant patients: a 10-year study. *Clin Oral Implants Res* 2014;25:791–796.
50. Fransson C, Wennstrom J, Berglundh T. Clinical characteristics at implants with a history of progressive bone loss. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:142–147.
51. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1209-27.
52. Selvarajah S, Kaur G, Haniff J, Cheong KC, Hiong TG, van der Graaf Y, Bots ML. Comparison of the Framingham Risk Score, SCORE and WHO/ISH cardiovascular risk prediction models in an Asian population. *Int J Cardiol* 2014;176:211-8.
53. Ramírez-Prado D, Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM, Carbonell-Torregrosa MÁ, Martínez-Díaz AM, Martínez-St John DR, Gil-Guillén VF. A four-year cardiovascular risk score for type 2 diabetic inpatients. *PeerJ* 2015;3:e984. doi: 10.7717/peerj.984. eCollection 2015.
54. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Treatment of peri-implantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol* 2012;5:S21-S41.

## TABLES

Table 1. Sample characteristics in the derivation and validation sets of patients with Peri-implant disease (total, mild disease and severe disease thresholds). Percentages are indicated according to columns.

Variables	Derivation set (%)			Validation set (%)		
	Total Sample	Mild disease	Severe disease	Total sample	Mild disease	Severe disease
<b>Demographics</b>						
Number of patients	120 (100%)	54 (45%)	66 (55%)	120 (100%)	62 (51.7%)	58 (48.3%)
Average age (standard deviation)	58.6 (10.5)	56.7 (9.8)	60 (10.9)	58.6 (10.8)	58.6 (11.5)	58.6 (10.1)
<b>Gender</b>						
Female	73 (60.8%)	31 (57.4%)	42 (63.6%)	69 (57.5%)	28 (45.2%)	41 (70.7%)
Male	47 (39.2%)	23 (42.6%)	24 (36.4%)	51 (42.5%)	34 (54.8%)	17 (29.3%)
<b>Implant status</b>						
Survival	55 (45.8%)	31 (57.4%)	24 (36.4%)	53 (44.2%)	31 (50.8%)	22 (37.9%)
Failure	65 (54.2%)	23 (42.6%)	42 (63.6%)	66 (55.0%)	30 (49.2%)	36 (62.1%)
<b>History of Periodontitis</b>						
Absence	29 (24.2%)	14 (25.9%)	15 (22.7%)	30 (25.0%)	16 (25.8%)	14 (24.1%)
Presence	91 (75.8%)	40 (74.1%)	51 (77.3%)	90 (75.0%)	46 (74.2%)	44 (75.9%)
<b>Systemic comorbidities</b>						
Absence	79 (65.8%)	35 (64.8%)	44 (66.7%)	80 (66.7%)	41 (66.1%)	39 (67.2%)
Presence	41 (34.2%)	19 (35.2%)	22 (33.3%)	40 (33.3%)	21 (33.9%)	19 (32.8%)
<b>Smoking</b>						
Non-smoker	77 (64.2%)	37 (68.5%)	40 (60.6%)	81 (67.5%)	42 (67.7%)	39 (67.5%)
Smoker	43 (35.8%)	17 (31.5%)	26 (39.4%)	39 (32.5%)	20 (32.3%)	19 (32.8%)
<b>Proximity of implants / teeth</b>						
Absence	86 (71.7%)	42 (77.8%)	44 (66.7%)	93 (77.5%)	48 (77.4%)	45 (77.6%)
Presence	34 (28.3%)	12 (22.2%)	22 (33.3%)	27 (22.5%)	14 (22.6%)	13 (22.4%)
<b>Type of implant surface</b>						
Machined	5 (4.2%)	2 (3.7%)	3 (4.5%)	7 (5.8%)	4 (6.5%)	3 (5.2%)
Anodically oxidized	115 (95.8%)	52 (96.3%)	63 (95.5%)	113 (94.2%)	58 (93.5%)	55 (94.8%)
<b>Implant position per arch</b>						

Maxilla	66 (55%)	29 (53.7%)	37 (56.1%)	65 (54.2%)	21 (33.9%)	34 (58.6%)
Mandible	54 (45%)	25 (46.3%)	29 (43.9%)	55 (45.8%)	41 (66.1%)	24 (41.4%)
<hr/>						
Implant position in the arch						
Anterior	49 (40.8%)	21 (38.9%)	28 (42.4%)	42 (35.0%)	22 (35.5%)	20 (34.5%)
Posterior	71 (59.2%)	33 (61.1%)	38 (57.6%)	78 (65.0%)	40 (64.5%)	38 (65.5%)
<hr/>						
Time of follow-up at diagnosis*						
>/= 4 years	69 (57.5%)	28 (51.9%)	41 (62.1%)	65 (54.2%)	37 (59.7%)	28 (48.3%)
< 4 years	51 (42.5%)	26 (48.1%)	25 (37.9%)	55 (45.8%)	25 (40.3%)	30 (51.7%)
<hr/>						
Implant length						
</= 13 mm	62 (51.7%)	27 (50%)	35 (53%)	58 (48.3%)	28 (45.2%)	30 (51.7%)
> 13 mm	58 (48.3%)	27 (50%)	31 (47%)	62 (51.7%)	34 (54.8%)	28 (48.3%)
<hr/>						
Abutment height						
No abutment	11 (9.2%)	8 (14.8%)	3 (4.5%)	7 (5.8%)	2 (3.2%)	5 (8.6%)
1 mm	27 (22.5%)	13 (24.1%)	14 (21.2%)	26 (21.7%)	12 (19.4%)	14 (24.1%)
2 mm	36 (30.0%)	13 (24.1%)	23 (34.8%)	36 (30.0%)	22 (35.5%)	14 (24.1%)
3 mm	27 (22.5%)	10 (18.5%)	17 (25.8%)	23 (19.2%)	7 (11.3%)	16 (27.6%)
4 mm	15 (12.5%)	6 (11.1%)	9 (13.6%)	24 (20.0%)	17 (27.4%)	7 (12.1%)
5 mm	3 (2.5%)	3 (5.6%)	0 (0%)	4 (3.3%)	2 (3.2%)	2 (3.4%)
6 mm	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0 (0%)	0 (0.0%)	0 (0%)	0 (0%)
<hr/>						
Type of rehabilitation						
Single tooth	35 (29.2%)	18 (33.3%)	17 (25.8%)	37 (30.8%)	16 (25.8%)	21 (36.2%)
Partial	15 (12.5%)	7 (13%)	8 (12.1%)	10 (8.3%)	6 (9.7%)	4 (6.9%)
Full-arch	70 (58.3%)	29 (53.7%)	41 (62.1%)	73 (60.8%)	40 (64.5%)	33 (56.9%)
<hr/>						
Type of material used in the restoration						
Full-ceramic	12 (10.0%)	9 (16.7%)	3 (4.5%)	8 (6.7%)	6 (9.7%)	2 (3.4%)
Metal-ceramic	52 (43.3%)	19 (35.2%)	33 (50.0%)	48 (40.0%)	25 (40.3%)	23 (39.7%)
Metal-acrylic resin	44 (36.7%)	17 (31.5%)	27 (40.9%)	44 (36.7%)	22 (35.5%)	22 (37.9%)
Full-acrylic resin	12 (10.0%)	9 (16.7%)	3 (4.5%)	20 (16.7%)	9 (14.5%)	11 (19.0%)
<hr/>						
Type of opposing dentition						
Removable prosthesis	1 (0.8%)	0 (0%)	1 (1.5%)	2 (1.7%)	2 (3.2%)	0 (0%)

Natural teeth	57 (47.5%)	29 (53.7%)	28 (42.4%)	61 (50.8%)	34 (54.8%)	27 (46.6%)
Fixed prosthesis over natural teeth	1 (0.8%)	0 (0%)	1 (1.5%)	3 (2.5%)	2 (3.2%)	1 (1.7%)
Implant supported fixed prosthesis	61 (50.8%)	25 (46.3%)	36 (54.5%)	54 (45.0%)	24 (38.7%)	30 (51.7%)
<b>Bacterial plaque</b>						
Absence	24 (20%)	16 (29.6%)	8 (12.1%)	24 (20%)	9 (14.5%)	15 (25.9%)
Presence	96 (80%)	38 (70.4%)	58 (87.9%)	96 (80%)	53 (85.5%)	43 (74.1%)
<b>Bleeding</b>						
Absence	17 (14.2%)	8 (14.8%)	9 (13.6%)	20 (16.7%)	8 (12.9%)	12 (20.7%)
Presence	103 (85.8%)	46 (85.2%)	57 (86.4%)	100 (83.3%)	54 (87.1%)	46 (79.3%)
<b>Probing pocket depth in millimeters</b>						
<= 6 mm	108 (90%)	51 (94.4%)	57 (86.4%)	107 (89.2%)	53 (85.5%)	54 (93.1%)
> 6 mm	12 (10%)	3 (5.6%)	9 (13.6%)	13 (10.8%)	9 (14.5%)	4 (6.9%)
<b>Bone level at diagnosis</b>						
Implants' coronal third	54 (45%)	54 (100%)	0 (0%)	62 (51.7%)	62 (100%)	0 (0%)
Implants' middle third	66 (55%)	0 (0%)	66 (100%)	58 (48.3%)	0 (0%)	58 (100%)
<b>Mechanical complications</b>						
Absence	115 (95.8%)	52 (96.3%)	63 (95.5%)	115 (95.8%)	59 (95.2%)	56 (96.6%)
Presence	5 (4.2%)	2 (3.7%)	3 (4.5%)	5 (4.2%)	3 (4.8%)	2 (3.4%)
<b>Therapeutic approach</b>						
Non-surgical	100 (83.3%)	48 (88.9%)	52 (78.8%)	97 (80.8%)	55 (88.7%)	42 (72.4%)
Surgical	20 (16.7%)	6 (11.1%)	14 (21.2%)	23 (19.2%)	7 (11.3%)	16 (27.6%)

\* Follow-up of the derivation set: Average (standard deviation): 60 months (+/- 32 months); range: 13 to 162 months.

Follow-up of the validation set: Average (standard deviation): 62 months (+/-31 months); range: 14 to 162 months.

Table 2. Univariable and multivariable logistic regression analysis for bad prognosis of Peri-implant disease.

Variables	Relative Risk (RR) Crude values (95%CI)	p-value	Relative Risk (RR) Adjusted values (95%CI) <sup>a</sup>	p-value	Beta value
Age	1.04 (1.01;1.08)	p=0.030	1.04 (0.99;1.08)	p=0.105	0.035
Gender (male)	0.71 (0.34;1.48)	p=0.357			
History of Periodontitis	3.56 (1.46;8.68)	p=0.005	3.13 (1.15;8.55)	p=0.026	1.142
Systemic complications	1.13 (0.53;2.40)	p=0.760			
Smoking	1.49 (0.70;3.18)	p=0.302			
Proximity of implants/teeth	0.67 (0.30;1.49)	p=0.327			
Implant surface (machined)	5.02 (0.54;46.31)	p=0.155			
Implant position (maxilla)	1.36 (0.66;2.80)	p=0.408			
Implant position (posterior)	1.08 (0.52;2.24)	p=0.840			
Early disease development (< 4 years)	2.45 (1.16;5.20)	p=0.019	3.99 (1.62;9.82)	p=0.003	1.383
Implant length (>13mm)	2.84 (1.35;5.99)	p=0.006	3.52 (1.48;8.37)	p=0.004	1.258
Abutment height		p=0.539			
No abutment	1.0 (reference)				
1 mm	2.48 (0.54;11.40)				
2 mm	2.98 (0.68;13.09)				
3 mm	4.53 (0.97;21.14)				
4 mm	5.33 (0.97;29.39)				
5 mm	-				
6 mm	-				
Type of rehabilitation		p=0.112			
Full-arch	1.0 (reference)				
Single tooth	0.59 (0.26;1.35)				
Partial	0.31 (0.10;1.02)				

Type of material used in restoration		p=0.287			
Full-ceramic	1.0 (reference)				
Metal-ceramic	0.57 (0.16;2.02)				
Metal-acrylic resin	1.25 (0.34;4.59)				
Acrylic resin	1.0 (0.20;5.07)				
Type of opposing dentition		p=0.660			
Implant-supported prosthesis	1.0 (reference)				
Removable prosthesis	-				
Natural teeth	0.63 (0.30;1.30)				
Fixed prosthesis natural teeth	-				
Bacterial plaque	2.33 (0.92;5.86)	p=0.071			
Bleeding	2.46 (0.84;7.16)	p=0.099			
Probing pocket depth (>6mm)	2.79 (0.72;10.85)	p=0.140			
Disease severity (severe disease- bone level implants' middle 1/3)	2.36 (1.13;4.93)	p=0.022	3.26 (1.37;7.81)	p=0.008	1.183
Mechanical complications	1.28 (0.21;7.97)	p=0.790			
Therapeutic approach (surgical)	1.71 (0.63;4.66)	p=0.290			

<sup>a</sup> p < 0.001 (Omnibus test); p = 0.350 (Hosmer and Lemeshow test); R<sup>2</sup> = 0.315;

logit(p)= -4.584 + 0.035 (age in life years) + 1.142 (history of periodontitis) + 1.383 (early disease development- less than 4 years of follow-up) + 1.258 (implant length > 13 mm) + 1.183 (severe peri-implant disease status - bone level on implants' middle third)

FIGURES

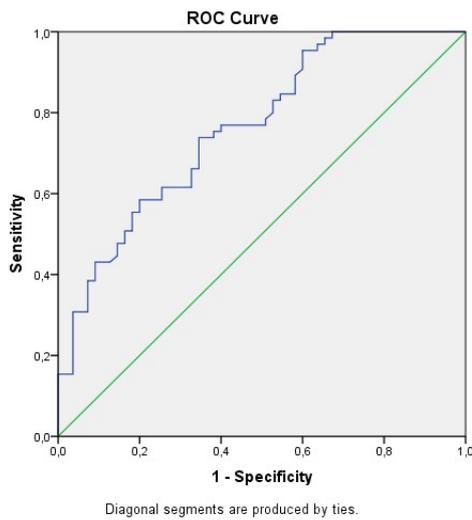


Fig. 1. Receiver operating characteristic curve illustrating the performance of the prognostic model on the derivation set (Area under the curve = 0.763 95%CI [0.679;0.847], standard error = 0.043,  $p < 0.001$ ).

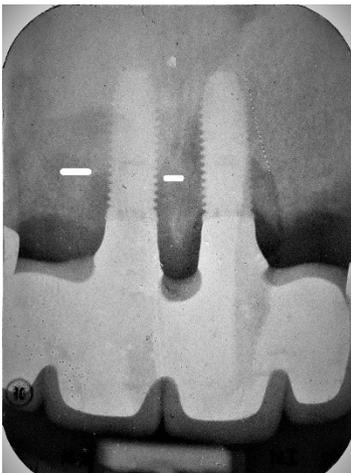


Fig. 2. Baseline periapical radiograph at disease diagnosis of implant #11 with bone level located on the implant's 5<sup>th</sup> thread.

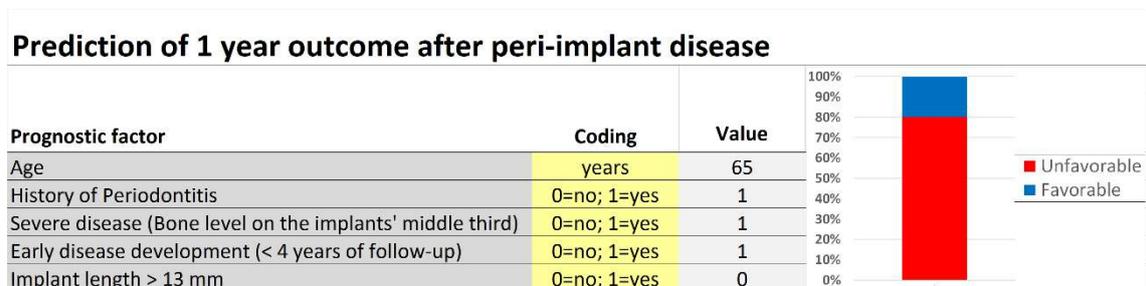


Fig. 3. Screenshot illustrating the calculation of probability for the association between the risk indicators and the outcome. The risk assessment was calculated for a 65 years old patient with history of Periodontitis, severe disease state with bone level located on the implants' middle third, early disease development with diagnosis before the 4 years of follow-up, and the implant with 11.5 mm of length. The prognostic model yielded an unfavorable prognostic with 80% probability.

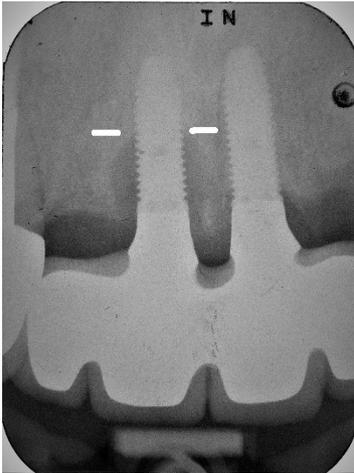


Fig. 4. Evaluation periapical radiograph of implant #11 exhibiting further progression of the disease with the bone level located on the implant's 9<sup>th</sup> thread.

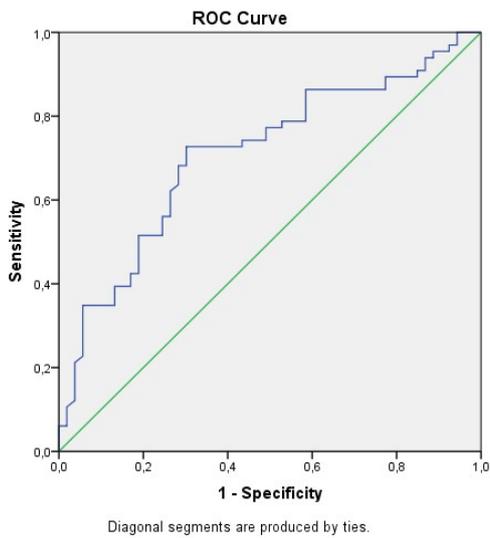


Fig. 5. Receiver operating characteristic curve illustrating the performance of the prognostic model on the validation set (Area under the curve = 0.709 95%CI [0.616;0.803], standard error = 0.048,  $p < 0.001$ ).



## Referências

- Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol* 2015 Sep 30;12:14.
- Rothman KJ, Greenland S, Poole C, Lash TJ. Causation and causal inference. In: Rothman KJ, Greenland S, editors. *Modern Epidemiology*, 2nd ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998:6-20.
- Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic assessment. *J Thorac Oncol* 2010;5:1315-1316.
- Monje A, Aranda L, Diaz KT, Alarcón MA, Bagramian HL, Catena A. Impact of maintenance therapy for the prevention of peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Dent Res* 2016;95:372-379.
- Charalampakis G, Rabe P, Leonhardt A, Dahlén G. A follow-up study of peri-implantitis cases after treatment. *J Clin Periodontol* 2011;38:864-871.
- de Waal YC, Raghoobar GM, Meijer HJ, Winkel EG, van Winkelhoff AJ. Prognostic indicators for surgical peri-implantitis treatment. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:1485-1491.
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1209-1227.
- Selvarajah S, Kaur G, Haniff J, Cheong KC, Hiong TG, van der Graaf Y, Bots ML. Comparison of the Framingham Risk Score, SCORE and WHO/ISH cardiovascular risk prediction models in an Asian population. *Int J Cardiol* 2014;176:211-218.
- Ramírez-Prado D, Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM, Carbonell-Torregrosa MÁ, Martínez-Díaz AM, Martínez-St John DR, Gil-Guillén VF. A four-year cardiovascular risk score for type 2 diabetic inpatients. *PeerJ* 2015;3:e984. doi: 10.7717/peerj.984. eCollection 2015.



## **5. DISCUSSÃO**



## **5.1 Síntese dos principais resultados da investigação**

A presente investigação foca-se na doença peri-implantar e tenta apresentar uma aproximação científica diferente no seu estudo, tendo como objetivo principal a contribuição para a avaliação do prognóstico de implantes dentários de modo a aumentar o conhecimento sobre o tema. Os objetivos específicos traçados tiveram como foco o estudo das possíveis etapas de vida de um implante dentário após a sua inserção: Desde o estado de saúde, o diagnóstico diferencial entre doença aguda ou crónica e a avaliação do prognóstico de implantes com doença peri-implantar.

De seguida descreve-se uma síntese dos resultados enquadrados com os objetivos e hipóteses subsequentes.

**5.1.1 Objetivo 1:** Construir um algoritmo de risco para a previsão da doença peri-implantar em pacientes portugueses com reabilitações implanto-suportadas e avaliar a fracção atribuível dos indicadores de risco.

Para atingir este objetivo foi realizado um estudo caso-controlo numa amostra de 1275 pacientes (255 pacientes com doença peri-implantar e 1020 pacientes sem doença peri-implantar).

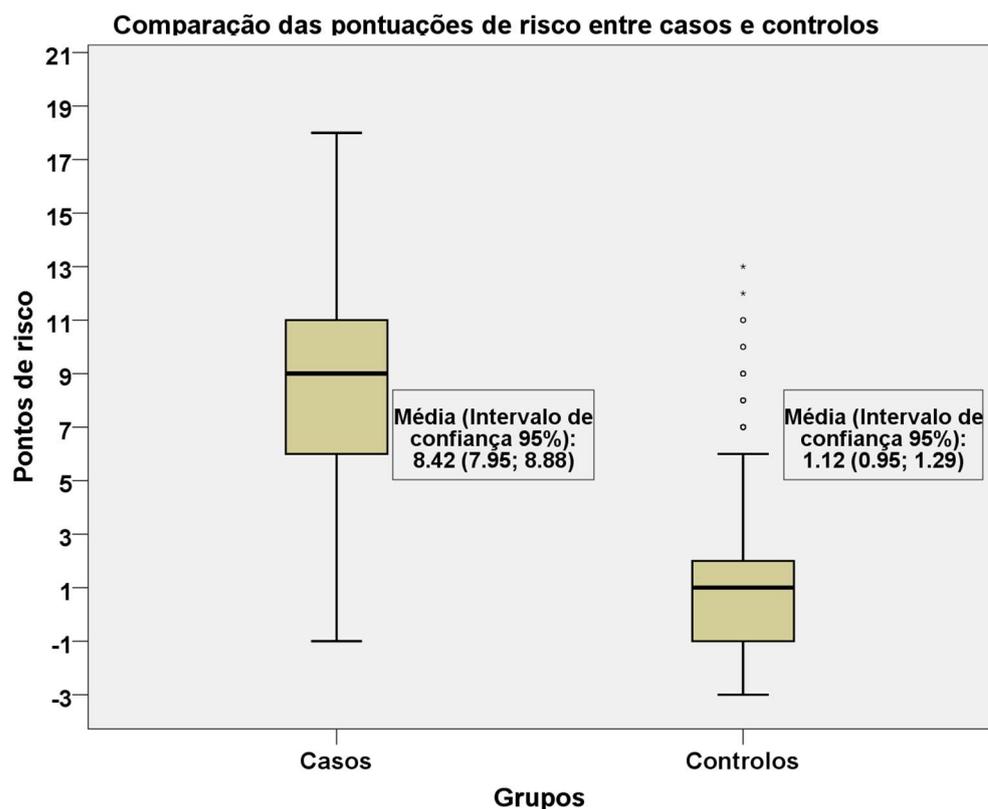
A tabela VI descreve as frequências relativas e absolutas dos indicadores de risco, pontuações de risco e frações atribuíveis dos casos e controlos.

Tabela VI. Frequências relativas e absolutas dos indicadores de risco, pontuações de risco e frações atribuíveis dos casos e controlos.

Indicador de risco	Doença peri-implantar		Odds Ratio [IC 95%] no modelo	Pontuação de risco	Fração atribuível
	Casos (n=255)	Controlos (n=1020)			
Hábitos tabágicos					
Não fumador	160 (62.7%)	778 (76.3%)	1.0 (Referência)		
Fumador	95 (37.3%)	242 (23.7%)	0.83 [0.82; 0.84]	0	-
História de periodontite					
Ausente	57 (21.1%)	883 (86.6%)	1.0 (Referência)		
Presente	198 (78.9%)	137 (13.4%)	18.98 [18.75;19.21]	5	0.78
Proximidade do implante a outros dentes ou implantes					
Edentulo	140 (54.9%)	352 (34.5%)	1.0 (Referência)		
Dentes/implantes adjacentes	115 (45.1%)	668 (65.5%)	0.44 [0.43; 0.45]	-1	-
Tipo de material utilizado na restauração					
Cerâmica	31 (12.2%)	445 (43.6%)	1.0 (Referência)	0	-
Metalo-cerâmica	130 (51.0%)	227 (22.3%)	3.98 [3.91; 4.05]	2	0.26
Metalo-acrítica	16 (6.3%)	107 (10.5%)	0.40 [0.39; 0.41]	-2	-
Acrítica	78 (30.6%)	241 (23.6%)	1.79 [1.76; 1.82]	1	-
Desajuste protético ou articulação não ideal do parafuso					
Não	241 (94.5%)	1006 (98.6%)	1.0 (Referência)		
Sim	14 (5.5%)	14 (1.4%)	5.87 [5.71; 6.04]	3	0.05
Placa bacteriana					
Ausente	147 (57.6%)	953 (93.4%)	1.0 (Referência)		
Presente	108 (42.4%)	67 (6.6%)	3.57 [3.50; 3.63]	2	0.31
Hemorragia					
Ausente	178 (69.8%)	953 (93.4%)	1.0 (Referência)		
Presente	77 (30.2%)	67 (6.6%)	2.91 [2.87; 2.96]	2	0.18
Nível ósseo					
Terço coronal do implante	172 (67.5%)	966 (89.3%)	1.0 (Referência)		
Terço medio do implante	83 (32.5%)	54 (5.3%)	13.93 [13.71; 14.16]	5	0.31
Interação entre a presença de placa bacteriana e a proximidade do implante a outros dentes ou implantes					
	-	-	4.31 [4.20; 4.42]	3	0.15

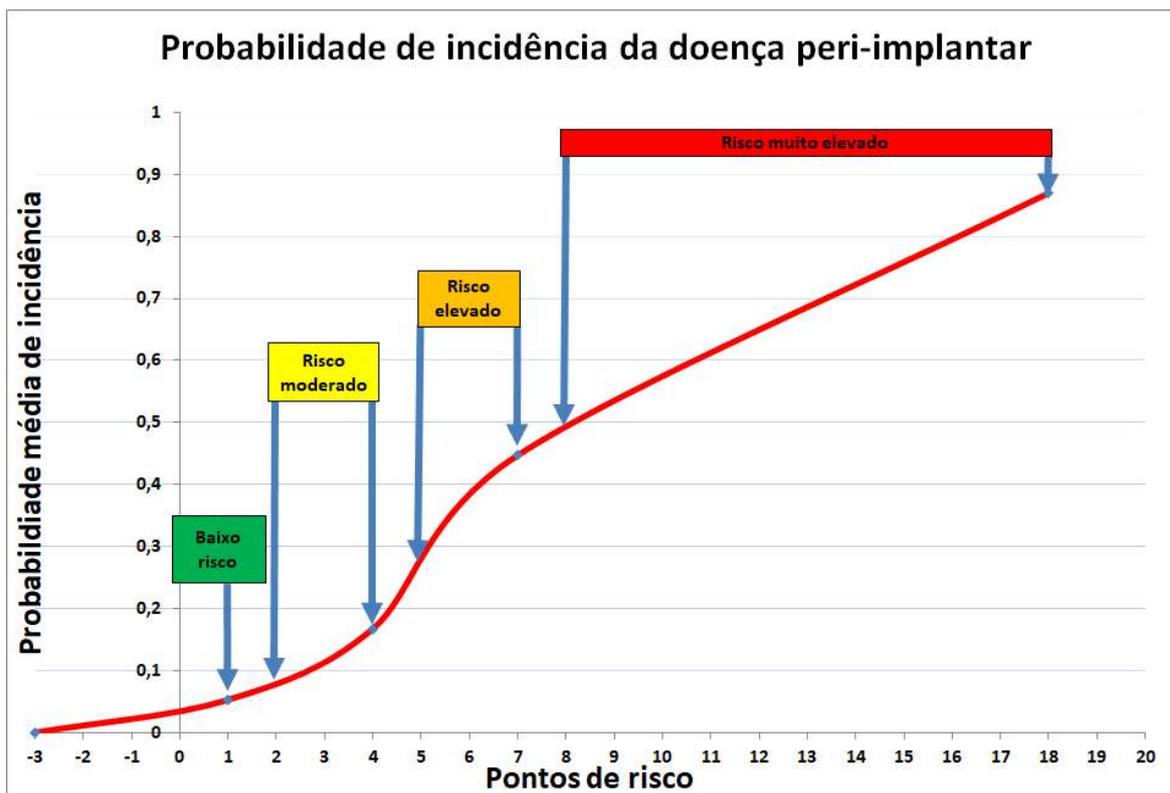
Da análise da tabela VI conclui-se que os pacientes com doença peri-implantar registaram uma presença de indicadores de risco superior aos controlos. Da análise das frações atribuíveis verifica-se a existência de uma potencial redução significativa de casos se a exposição aos indicadores de risco fosse suprimida.

Os resultados da pontuação de risco entre casos e controlos foram comparados, podendo esta comparação ser observada na figura 11.



**Figura 11** Ilustração da distribuição dos pontos de risco pelos grupos de casos e controlos.

Nesta comparação é possível constatar que relativamente aos controlos, os casos registaram pontuações totais médias 8 vezes superiores, ao passo que os valores medianos registados foram 9 vezes superiores. A distribuição dos grupos de risco de acordo com os pontos de corte do algoritmo de risco total é ilustrado na figura 12.



**Figura 12** Ilustração da distribuição dos grupos de risco de acordo com os pontos de corte do número de pontos de risco total.

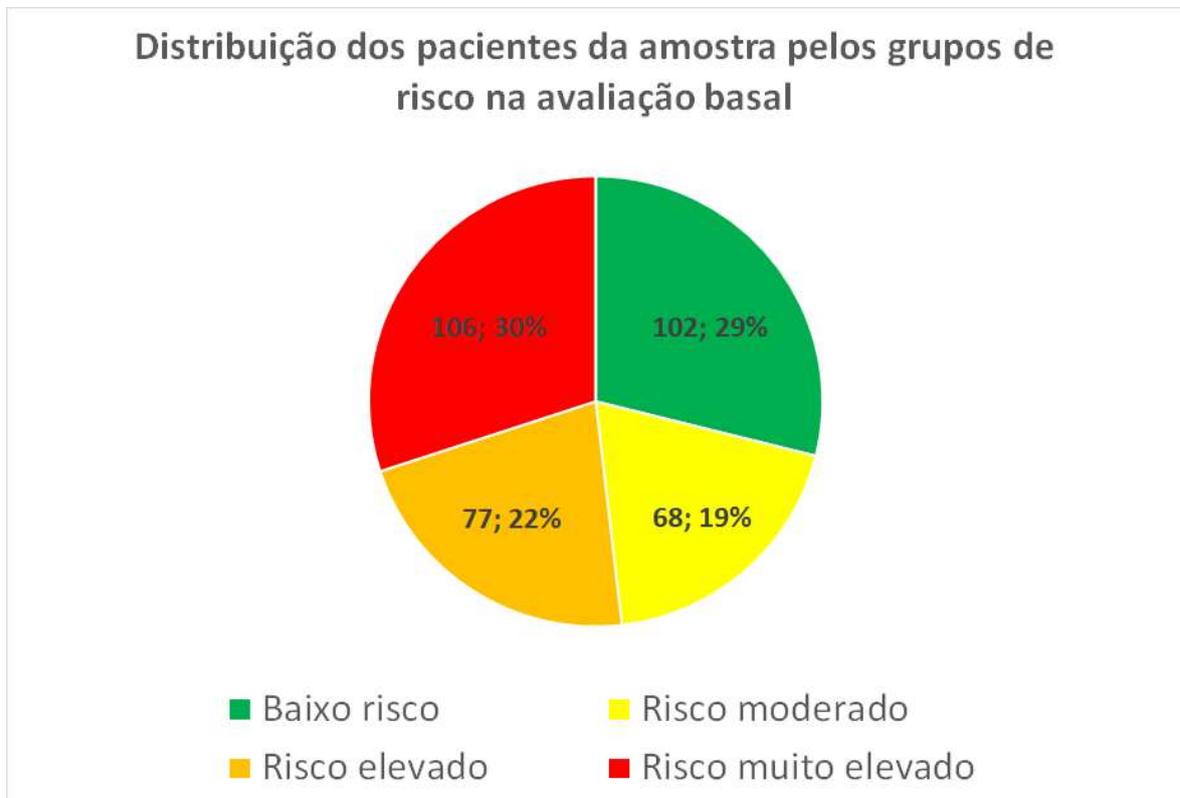
Da análise da figura 12 pode-se verificar que os pontos de corte de cada perfil de risco demarcam diferenças significativas na probabilidade de incidência. Os dados revelaram uma incidência da doença de 2.2% no grupo de baixo risco, 11.5% no grupo de risco moderado, 37.6% no grupo de risco elevado e 86.4% no grupo de risco muito elevado.

Considerando a hipótese 1 desta tese, registaram-se um número significativamente superior de pontos de risco no algoritmo correspondentes a frações atribuíveis superiores pelo que a hipótese se verifica.

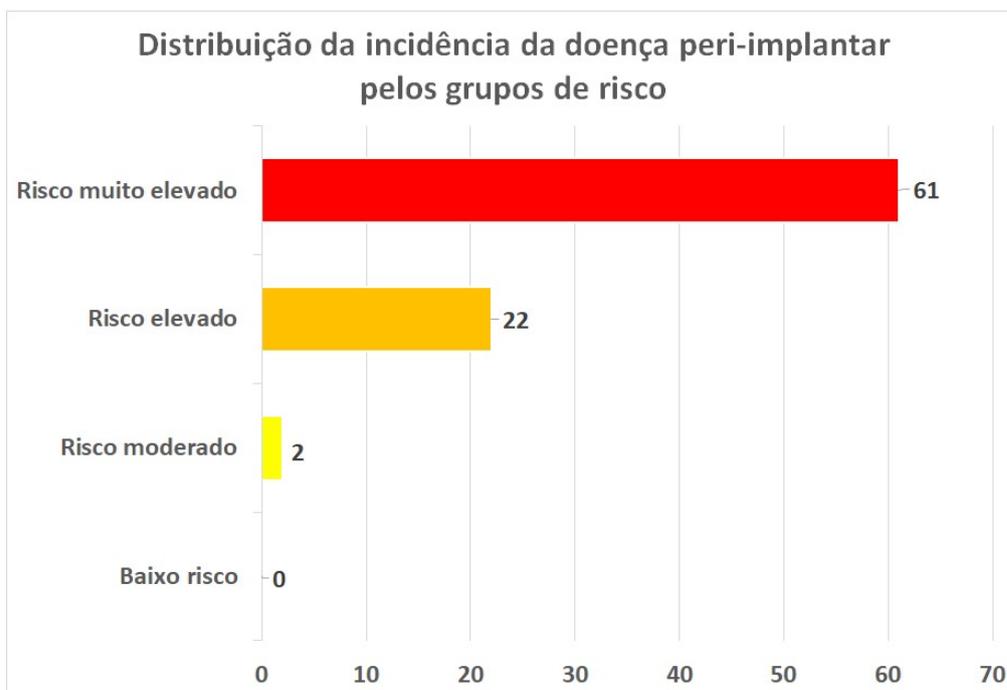
**5.1.2 Objetivo 2:** Avaliar a capacidade de previsão de um algoritmo de risco para a doença peri-implantar numa população de pacientes portugueses com reabilitações implanto-suportadas.

Para atingir este objetivo foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com uma amostra de 353 pacientes seguidos durante 5 anos após a inserção dos 1238 implantes dentários.

A distribuição dos doentes pelos grupos de risco na avaliação basal e da incidência da doença peri-implantar pelos grupos de risco são ilustradas pelas figuras 13 e 14, respetivamente.



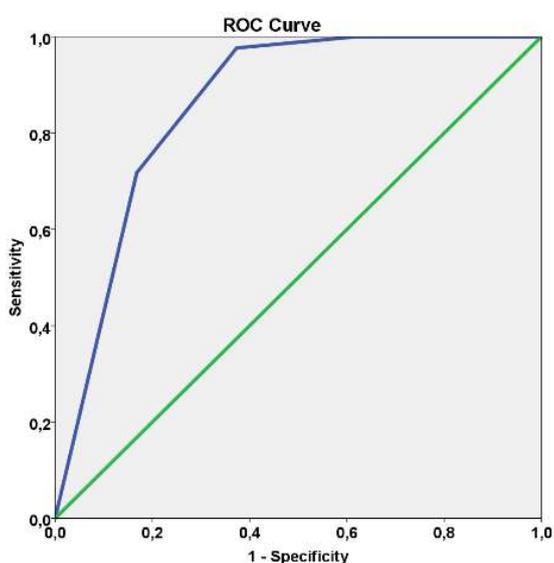
**Figura 13** Ilustração da distribuição dos pacientes da amostra pelos grupos de risco na avaliação basal.



**Figura 14** Ilustração da distribuição da incidência da doença peri-implantar pelos grupos de risco.

Da análise da figura 13 verificamos que a amostra se caracteriza por uma maioria de pacientes classificados no grupo de risco muito elevado, seguido pelo grupo de baixo risco, risco elevado e risco moderado. Da análise da figura 14 apuramos que a distribuição da doença peri-implantar na amostra se caracteriza por uma incidência crescente, com 0% no grupo de baixo risco, 2.9% no grupo de risco moderado, 28.6% no grupo de risco elevado e 57.5% no grupo de risco muito elevado.

A capacidade de previsão do modelo é ilustrada pela figura 15 (uma repetição da figura inserida no estudo científico detalhado no capítulo anterior).



**Figura 15** Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) que ilustra a performance do algoritmo de risco: Estatística da área sob a curva = 0.858 (IC 95%: 0.820; 0.896;  $p < 0.001$ ); para um ponto de corte de 14%.

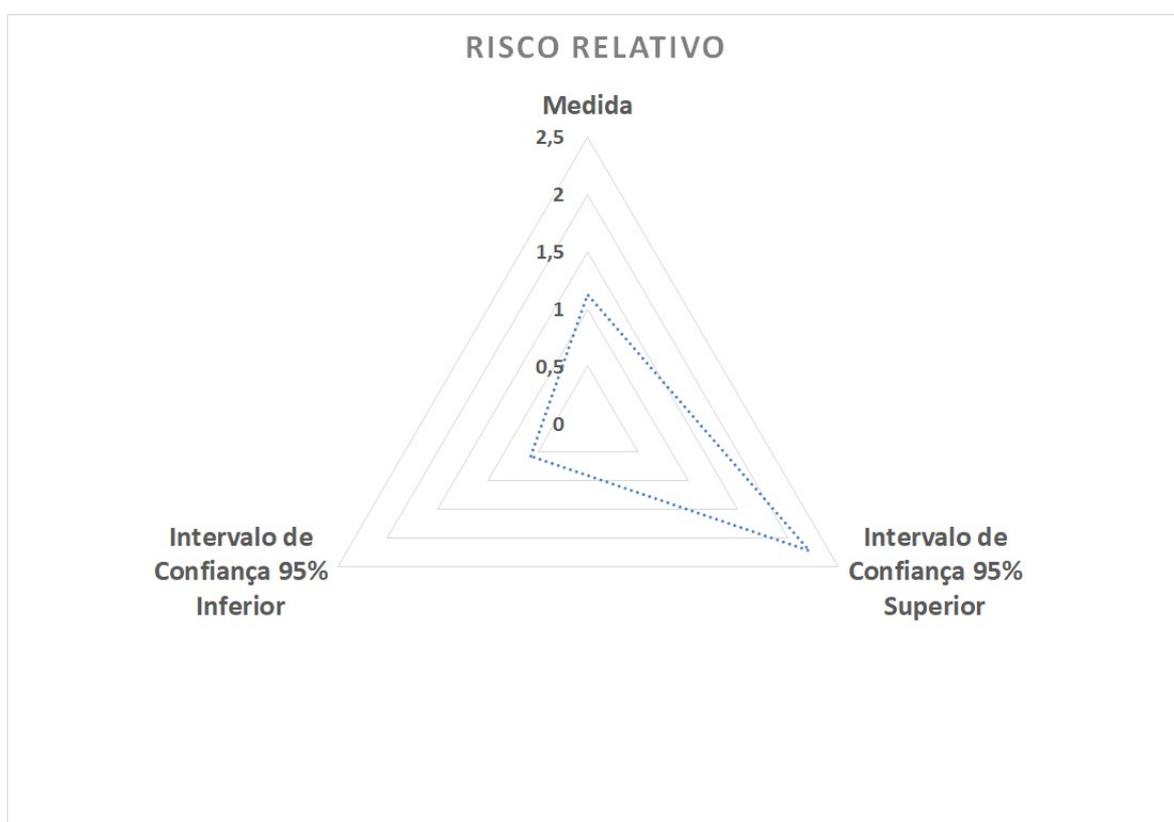
Da análise da Figura 15 regista-se uma curva ROC significativamente ampla na previsão da doença peri-implantar até 5 anos após a inserção dos implantes dentários, cifrando-se numa AUC superior a 85%.

Considerando a hipótese 2 desta tese, registou-se que o algoritmo de risco possui capacidade discriminativa para a previsão da doença peri-implantar numa população de pacientes portugueses com reabilitações implanto-suportadas pelo que a hipótese se verifica.

**5.1.3 Objetivo 3:** Aferir a influência dos tempos de *recall* (tempo decorrido entre consultas de avaliação e manutenção) nas sub-amostras de risco da doença peri-implantar.

Para atingir este objetivo foi realizado um estudo de caso-controlo aninhado da coorte do estudo anterior, composto por uma amostra de 170 pacientes (85 casos com doença peri-implantar e 85 controlos sem doença peri-implantar).

A figura 16 ilustra a avaliação do efeito do período de *recall* superior a 6 meses na doença peri-implantar.



**Figura 16** Ilustração gráfica do risco relativo (RR) de um período de *recall* > 6 meses na incidência da doença peri-implantar: RR = 1.13 (IC 95%: 0.57;2.21).

Da análise da figura 16 constata-se que o risco da incidência de patologia peri-implantar nos pacientes com um período de *recall* > 6 meses não foi significativo. Consequentemente, o impacto do período de *recall* > 6 meses sobre a doença peri-implantar medido pelo risco atribuível proporcional foi modesto (5.89%).

Considerando a hipótese 3 desta tese, registou-se que o impacto do tempo de *recall* superior a 6 meses em pacientes com próteses implanto-suportadas e um perfil de risco semelhante não é significativo, pelo que a hipótese se verifica.

**5.1.4 Objetivo 4:** Identificar os factores associados ao prognóstico dos implantes com doença peri-implantar, construir e validar um modelo preditivo do prognóstico de implantes com doença peri-implantar.

Para atingir este objetivo foram realizados dois estudos de coorte com 120 pacientes em cada estudo (240 pacientes no total) para derivar e validar o modelo de prognóstico, respetivamente.

A tabela VII ilustra os indicadores de prognóstico que compõem o modelo de prognóstico da doença peri-implantar.

Tabela VII. Indicadores de prognóstico que compõem o modelo de prognóstico da doença peri-implantar.

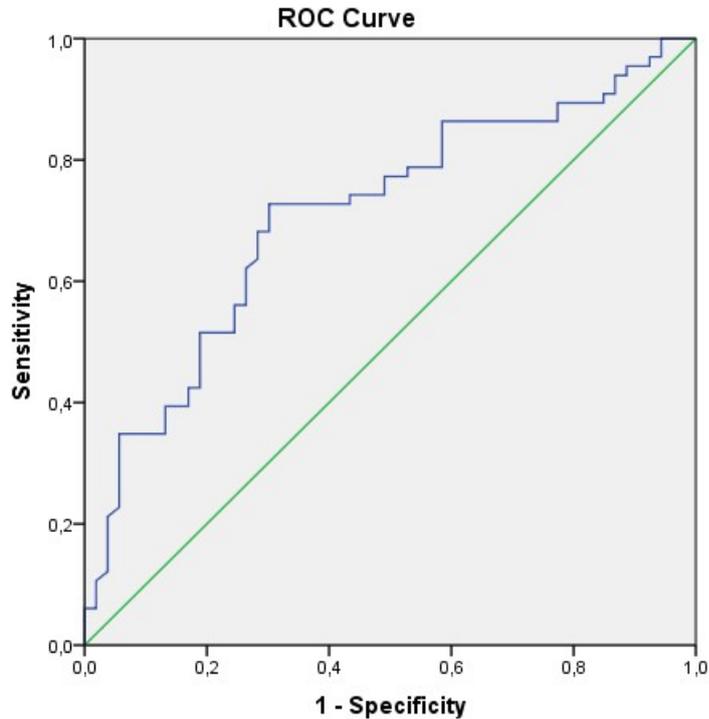
Variáveis	Risco Relativo (RR) ajustado (IC 95%)	Valor de p	Valor de Beta
Idade	1.04 (0.99;1.08)	p=0.105	0.035
História de periodontite	3.13 (1.15;8.55)	p=0.026	1.142
Desenvolvimento precoce da doença (< 4 anos de seguimento)	3.99 (1.62;9.82)	p=0.003	1.383
Comprimento do implante (> 13 mm)	3.52 (1.48;8.37)	p=0.004	1.258
Grau de severidade da doença (doença severa-nível ósseo no 1/3 médio do implante)	3.26 (1.37;7.81)	p=0.008	1.183

$R^2 = 0.315$ ;

$\text{logit}(p) = -4.584 + 0.035 (\text{idade em anos de vida}) + 1.142 (\text{história de periodontite}) + 1.383 (\text{desenvolvimento precoce da doença} < 4 \text{ anos de seguimento}) + 1.258 (\text{comprimento do implante} > 13 \text{ mm}) + 1.183 (\text{grau de severidade da doença} - \text{Nível ósseo no } 1/3 \text{ médio do implante})$

Da análise da tabela VII verifica-se a inclusão de cinco variáveis no modelo para o mau prognóstico da doença peri-implantar, das quais apenas a variável “idade” não manteve a significância estatística quando efetuado o ajuste para a presença de outras variáveis de interesse no modelo. A partir dos valores de beta de cada variável do modelo de prognóstico foi derivada a equação logarítmica detalhada na tabela com o objetivo de efetuar a previsão do prognóstico do modelo na amostra de validação.

A capacidade de previsão do modelo de prognóstico é ilustrada pela figura 17 (uma repetição da figura inserida no estudo científico detalhado no capítulo anterior).



Diagonal segments are produced by ties.

**Figura 17** Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) que ilustra a performance do modelo de prognóstico: Estatística da área sob a curva = 0.709 (IC 95%: 0.616; 0.803;  $p < 0.001$ ); para um ponto de corte de 54%.

Da análise da Figura 17 regista-se uma curva ROC significativamente ampla na previsão do mau prognóstico da doença peri-implantar um ano após o diagnóstico, cifrando-se numa AUC superior a 70%.

Considerando a hipótese 4 desta tese, registou-se que os pacientes com desfecho negativo (por fracasso do implante, prevalência ou reincidência da doença) apresentaram um conjunto de indicadores de prognóstico significativo cujo modelo de prognóstico foi discriminativo, pelo que a hipótese se verifica.

## 5.2 Discussão dos resultados da investigação

Os resultados obtidos na presente tese revelam importantes lacunas no estudo da doença peri-implantar tanto a nível nacional como internacional. A presente tese reforça alguns resultados publicados anteriormente e produz novo conhecimento, representando uma inovação nos métodos de estudo da avaliação do risco e prognóstico da doença peri-implantar.

Foi objetivo geral desta tese a contribuição para o estudo da doença peri-implantar, nomeadamente de novas abordagens que permitissem um grau de aplicabilidade clínica elevado dos resultados obtidos. Nomeadamente: a possibilidade de prever o risco da incidência de doença peri-implantar num indivíduo e o prognóstico dos indivíduos com doença peri-implantar ao nível do desfecho negativo que constitui o fracasso do implante dentário.

Tal como referido anteriormente, estudos prévios da doença peri-implantar demonstraram que apesar de as prevalências reportadas serem controversas (implicando uma grande amplitude), a mesma possui uma dimensão importante (Zitzmann e Berglundh 2008; Jung e col. 2008; Derks e Tomasi 2015; Derks e Tomasi 2015; Lee e col. 2017; Salvi e col. 2017; Albrektsson e col. 2017; Hashim e col. 2018). As causas destas diferenças de prevalência foram abordadas por uma recente revisão crítica da evidência e centram-se em várias áreas, incluindo: publicação de dados utilizando o implante como unidade de análise ao invés do paciente, diferentes tempos de função dos implantes dentários, diferentes critérios de classificação e definição da doença (por exemplo a inclusão de um ponto de corte de 2 mm independentemente de outros sinais ou sintomas para classificar a prevalência da doença peri-implantar), a utilização de amostras de conveniência sujeitas a viés de seleção e com validade externa limitada (Salvi e col. 2017). Todos estes factores influenciam significativamente não apenas a denominação da doença, como a conceptualização, classificação e por conseguinte, a prevalência.

Nos estudos da presente investigação, a taxa de incidência da doença peri-implantar registada foi de 20% no primeiro estudo, um estudo de caso-controlo em que a amostra foi constituída por casos emparelhados com controlos num rácio de 1 : 4 (de Araújo Nobre e col. 2016); e de 24% no segundo estudo, um estudo de coorte com um

seguimento de cinco anos (de Araújo Nobre e col. 2019). Ambos os valores reportados utilizam o paciente como unidade de análise e encontram-se dentro da amplitude reportada anteriormente por outros autores (Lee e col. 2017). Considerando que um em cada 4 indivíduos possui doença peri-implantar conclui-se que estamos perante um problema prevalente importante na manutenção do sucesso a longo termo. No entanto, esta constatação difere da consideração de estarmos perante uma vaga de doença peri-implantar que atormentará clínicos e pacientes (Zarb e col. 2013). Desde logo porque a literatura desde sempre se baseou largamente no registo das percentagens de sobrevivência ou sucesso das próteses implanto-suportadas ao invés de se focar na qualidade dessa sobrevivência. Considerando a qualidade dessa sobrevivência e sucesso (não assente apenas em critérios de presença do implante em função ou de níveis ósseos específicos; Albrektsson e col. 1986) seria de esperar que as reabilitações implanto-suportadas resultantes de um *ensemble* de peças mecânicas com o objetivo de restaurar a função sofressem de problemas mecânicos e biológicos tal como os dentes naturais. E nem a prevalência da doença peri-implantar constitui uma diferença significativa da prevalência da periodontite que de acordo com dados epidemiológicos recentes se cifra entre 5% a 20% da população mundial mas no entanto com presença de sintomas ligados à mesma em 37% a 63% dos doentes (Petersen e col. 2005; Kassebaum e col. 2014). A manutenção do sucesso a longo termo das próteses implanto-suportadas necessita de uma abordagem epidemiológica assente em pilares de origem médica e científica. Um dos problemas com a interpretação errónea da doença peri-implantar prende-se com o próprio nome comumente atribuído à doença: “Peri-implantite”. Um termo que resulta da clonagem do termo “Periodontite” e que mais não representa que a sugestão de apresentar um processo de doença similar ao que ocorre nos dentes naturais no que resulta um preenchimento do relativo vazio de conhecimento acerca do interface implante-hospedeiro com o conhecimento relativamente robusto do interface dente-hospedeiro. Esta situação foi reportada num editorial (Zarb e col. 2013) que surgiu igualmente que o preenchimento desse vazio de conhecimento relativamente às causas da perda óssea ao redor dos implantes fosse realizado com base num modelo conceptual que pudesse aceitar a premissa de que para ocorrer, a perda óssea necessita de um modelo multifactorial. Para os autores da presente investigação, a conceptualização da doença peri-implantar está em

concordância com esta noção desde a nomeação da doença no primeiro artigo publicado sobre o tema (de Araújo Nobre e col. 2006).

A classificação da doença peri-implantar é outro foco de controvérsia na literatura científica com uma forte implicação no registo da incidência e prevalência da doença. Classificações anteriores consideraram um valor específico de perda óssea para classificar a doença como presente ou ausente: Foi sugerido o ponto de corte de 2 mm de perda óssea para classificar o implante com doença peri-implantar (Meijer e col. 2014; Konstantinidis e col. 2015). No entanto, existem sérios problemas de classificação utilizando este método dado que o mesmo ignora a possibilidade de uma porção de perda óssea marginal ao redor do implante resultar de uma resposta biológica à inserção do mesmo, de a perda óssea poder ocorrer por outras razões que não infecção, ou de alguns implantes demonstrarem uma perda óssea substancial mas alcançarem uma condição estável sem se observar uma perda óssea clinicamente significativa (Albrektsson e col. 2012). A aplicação do ponto de corte de 2 mm de perda óssea para classificar a presença de doença peri-implantar ignora igualmente a importância da realização de monitorizações regulares do nível ósseo ao redor dos implantes como meio de diagnóstico auxiliar de avaliação da perda óssea dado que uma única radiografia não permite atestar um *status* de perda óssea, ao contrário da sua utilização de forma repetida para avaliar as diferenças de nível ósseo entre momentos diagnósticos consecutivos (Albrektsson e col. 2012). As diferenças de critério da utilização de diferentes pontos de corte da perda óssea para a classificação da doença são marcantes quando se analisa a literatura científica: Como exemplo, Tomasi e Derks (2012) utilizaram nove critérios diferentes para a avaliação do ponto de corte da perda óssea na aplicação desta medida para o diagnóstico da doença peri-implantar, enquanto Rammanauskaite e Juodzbaly (2016) detetaram 10 definições diferentes de doença peri-implantar e Doornewaard e col. (2018) reportaram 15 definições de doença na sua revisão sistemática para avaliação da prevalência da doença peri-implantar.

A restante diluição das diferenças de classificação e reporte de prevalência da doença peri-implantar ocorre na avaliação das manifestações clínicas. A utilização da profundidade à sondagem superior a 4 mm, a presença de hemorragia à sondagem e ou de supuração ao redor dos implantes em função são avaliações clínicas efetuadas para o diagnóstico preciso da doença peri-implantar mas por si só não podem ser utilizados como

indicadores da doença necessitando sempre da presença concomitante de perda óssea para viabilizar o correto diagnóstico (Schwarz e col. 2018; Albrektsson e col. 2012; Hashim e col. 2018; Heitz-Mayfield e col. 2018; Doornewaard e col. 2018). No caso da hemorragia à sondagem, uma revisão sistemática recente incluindo 31 estudos para avaliação da sua capacidade para prever a doença peri-implantar alerta para a considerável taxa de falsos positivos associados à utilização deste critério exclusivamente para classificar a presença de doença peri-implantar (Hashim e col. 2018).

No caso da presente investigação, os critérios para considerar a presença de doença peri-implantar consistiram na presença de bolsas com profundidade igual ou superior a 5 mm, hemorragia à sondagem e concomitante perda óssea vertical visível radiograficamente comparativamente com a última avaliação e perda do nível de inserção igual ou superior a 2 mm comparativamente à última avaliação. Possíveis explicações para a diferença entre a prevalência reportada na presente investigação e alguns estudos da literatura internacional poderão resultar de diferentes tempos de seguimento ou de diferenças na avaliação clínica. Efetuámos um conjunto de testes de diagnóstico que utilizados em conjunto permitem por um lado a diminuição de falsos negativos (supuração, hemorragia) e por outro lado de falsos positivos (perda óssea e perda do nível de inserção clínico) (Gröndahl e Lekholm 1997; Dave e col. 2013; Kuhl e col. 2016; Bohner e col. 2017; Hashim e col. 2018). Em epidemiologia, a avaliação diagnóstica pode ser efetuada com testes em paralelo ou testes em série: As razões para efetuar testes diagnósticos em paralelo favorecendo a sensibilidade incluem a presença de uma doença grave com tratamento definitivo, o risco de infetar outros ou testes de diagnóstico baratos e de baixo risco (Sheringham 2015). Ao efetuar “triagens” utilizando testes em paralelo, estabelecemos um limiar para uma sensibilidade elevada e conseqüente decréscimo da taxa de falsos negativos à custa de uma especificidade mais baixa e conseqüente aumento taxa de falsos positivos (Sheringham 2015). No entanto, a calibração desses resultados com a execução de testes de diagnóstico com especificidade mais elevada (radiografias apicais e perda do nível de inserção) resulta num aumento da precisão e exatidão do diagnóstico, o que corresponde ao objetivo final desejado.

Apesar das diferenças de prevalência entre estudos na literatura internacional (incluindo a nossa investigação) e de diferentes teorias causais relativamente à doença peri-implantar, verifica-se que os indicadores de risco e prognóstico possuem semelhanças e equivalências com outros estudos previamente publicados.

Foi descrito em capítulos anteriores um conjunto de investigações recentes a nível genético que revelaram diferenças na expressão genética entre a periodontite e a doença peri-implantar, sugerindo a consideração de duas entidades patológicas separadas (Becker e col. 2014; Carcuac e Berglundh 2014). Foi igualmente descrita a existência de teorias etiopatogénicas da doença peri-implantar alternativas à hipótese de um mecanismo de infecção puro provocado pela placa bacteriana (Lang e col. 1997; Andreiotelli e col. 2008; Yeung 2008) para explicar o desfecho da perda óssea peri-implantar. Essas teorias alternativas incluíam: a proposta da perda óssea marginal dependente de uma resposta de corpo estranho desequilibrada (Albrektsson e col. 2014) provocando reabsorção óssea marginal inicial ao redor dos implantes, seguido de uma infecção secundária mediada por biofilme; a proposta de um mecanismo de rejeição derivado imunologicamente, influenciado pela perturbação do equilíbrio de corpo estranho com comprometimento da função clínica através de um processo de quebra com ativação e fusão de macrófagos em células gigantes de corpo estranho, com reabsorção óssea inicial seguido de infecção como evento secundário (Trindade e col. 2014); ou a proposta de a perda óssea marginal depender principalmente da combinação de numerosos factores de base juntamente com características do paciente, em que micro-fraturas ósseas ou outro tipo de lesão óssea provocam a inflamação, que por sua vez desencadeia a reabsorção óssea e contribui para a suscetibilidade à infecção (Qian e col. 2012).

Os resultados da presente tese consideram sob o ponto de vista do mecanismo de componentes causais, que a doença peri-implantar pode ser causada por mais de um mecanismo, que por sua vez necessita da ação conjunta de vários factores de risco (Rothmann e Greenland 2005). Os indicadores de risco: História de periodontite (Schou 2008), placa bacteriana (Esposito e col. 2012; Serino e Strom 2009) e hemorragia (Shibli e col. 2008; De Araújo Nobre e col. 2009) são consistentes com publicações científicas anteriores para a incidência da doença. Na presente investigação as 3 variáveis foram consideradas como causas não suficientes e não necessárias da doença peri-implantar,

sendo a história de periodontite considerada como possível factor predisponente para a doença peri-implantar, enquanto a placa bacteriana (ainda considerada como uma causa não comprovada para doença peri-implantar; Cecchinato e col. 2014; Fransson e col. 2008) e a hemorragia, foram consideradas como possíveis factores precipitantes ou de reforço. O nível ósseo localizado no terço médio do implante foi considerado como indicador de risco, sendo importante diferenciar nível ósseo de perda óssea: O nível ósseo é definido como a quantidade de superfície do implante coberta pelo osso. Níveis ósseos mais baixos podem ser causados por perda óssea (na presença de doença peri-implantar) ou por outras condições não relacionadas com a doença peri-implantar, incluindo condições não-patológicas (influenciadas pela quantidade e qualidade óssea disponível no momento da cirurgia, pelo comprimento do implante, ou por reabsorção óssea marginal fisiológica ocorrida durante o seguimento) (Albrektsson e col. 1986; Galindo-Moreno e col. 2014; Galindo-Moreno e col. 2015). A presença do nível ósseo na pontuação de risco pode ser explicada pelo facto de que, conforme o nível ósseo progride apicalmente o implante perde tanto o suporte quanto a estabilidade (Chong e col. 2009), reduzindo sua capacidade para suportar forças oclusais e aumentando a probabilidade de ocorrência da doença através do aspecto biomecânico. A componente biomecânica da etiopatogenia da doença peri-implantar refletiu-se igualmente na presença dos indicadores “desajuste passivo ou desaperto de componentes protéticos”, ou “proximidade do implante a outros implantes ou dentes”. Apesar de poucos estudos abordem esse tópico, problemas biomecânicos, como desajuste passivo e desaperto de componentes protéticos são factores que podem estabelecer condições para o desenvolvimento da doença tanto pelo aumento da carga deslocada para o osso e possível perda óssea, quanto pela colonização bacteriana entre os espaços remanescentes dos componentes protéticos (Strub e col. 2012; Sahin e Cehreli 2001). Por fim, a interação entre a proximidade com dentes e implantes e a presença de placa bacteriana foi incluída na pontuação de risco e reflete a dualidade de efeitos da variável de origem biomecânica: por um lado, o efeito protetor biomecânico da proximidade do implante a outros dentes e implantes, já que dentes adjacentes ou implantes fornecem uma distribuição mais uniforme de cargas oclusais (Maló e de Araújo Nobre 2011) protegendo o implante da sobrecarga oclusal; por outro lado, o efeito de risco considerando indivíduos com maus hábitos de higiene bucal onde dentes e implantes atuam como reservatórios de microrganismos periodontopatogénicos que colonizam os

locais peri-implantares, especialmente em indivíduos cuja perda dentária foi devido a periodontite (Sumida e col. 2002).

Ocorrendo a doença peri-implantar, a gestão da reabilitação implanto-suportada muda de foco, dirigindo-se ao desfecho da doença peri-implantar: remissão da doença ou fracasso na remissão da doença (seja por fracasso do implante e respetiva explantação, por remissão seguida por reincidência da doença, ou por prevalência da doença). Simultaneamente, a evidência científica da gestão da reabilitação implanto-suportada entra num campo de grande imprevisibilidade, com um número muito limitado de estudos publicados na literatura internacional que abordem o tema. Um dos objetivos da presente tese consistiu na derivação e validação de um modelo de prognóstico para implantes com doença peri-implantar. Considerando esse modelo de prognóstico, foram incluídas na fase de derivação as seguintes variáveis: Idade, história de periodontite, doença peri-implantar severa, desenvolvimento precoce da doença e comprimento do implante.

A história de Periodontite foi simultaneamente registada nos trabalhos da presente tese como indicador de risco e de prognóstico para a doença peri-implantar. A evidência científica deste resultado ao nível do prognóstico é muito escassa e limitada a um estudo: Lagervall e Jansen (2013) num estudo retrospectivo para avaliar diferentes estratégias de tratamento da doença peri-implantar e com seguimentos distintos, registaram a história de periodontite como indicador de mau prognóstico.

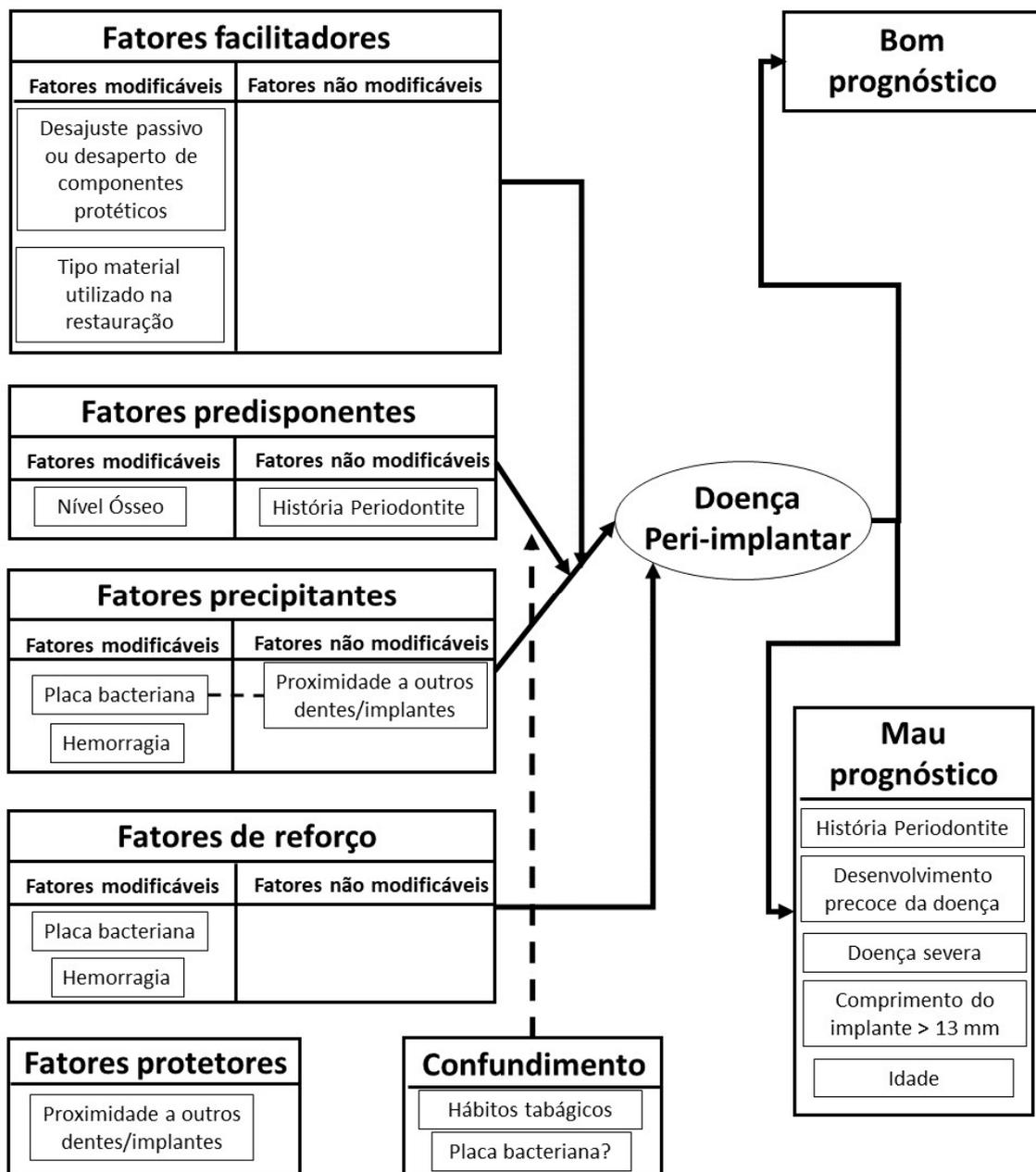
O resultado significativo da doença peri-implantar severa (medida na presente investigação como a presença de doença e um nível ósseo situado no terço médio do implante) no mau prognóstico de implantes com doença peri-implantar, para além de fazer sentido clínico, encontra paralelo em publicações de outros autores (Charalampakis e col. 2011; Serino e Turri 2011; Lagervall e Jansson 2013; de Waal e col. 2016). A quantidade de osso perdida possui um impacto forte no prognóstico do implante com doença peri-implantar e torna o seu tratamento significativamente ineficaz a partir dos 5 mm de perda óssea (Serino e Turri 2011) ou a partir do primeiro terço do implante (Lagervall e Jansson 2013), situação igualmente observada na nossa investigação, onde a forma de doença severa registou uma prevalência da doença superior à forma de doença moderada de 21% e 13% na amostra de derivação e validação, respetivamente.

O desenvolvimento precoce da doença peri-implantar constitui igualmente um factor que influenciou significativamente o prognóstico na nossa investigação e que encontra paralelo na investigação efetuada por outros autores (Charalampakis e col. 2011; de Waal e col. 2016). O facto de o fracasso nos implantes com doença peri-implantar ocorrer com maior probabilidade quando a incidência da doença ocorre num período curto de seguimento foi apontado anteriormente como o resultado de uma exposição precoce da superfície rugosa do implante ao meio ambiente, favorecendo a proliferação bacteriana ao providenciar “áreas protegidas” inacessíveis à remoção mecânica do biofilme (Charalampakis e col. 2011b). Em adição, as bactérias que beneficiam deste “nicho” protetor poderão expressar um perfil mais virulento e resistente sendo difícil de contrariar pela implementação de terapia química (Charalampakis e col. 2011a). A esmagadora maioria dos pacientes da amostra da presente investigação possuía implantes de superfície anodicamente oxidada semelhante à de Charalampakis e col. (2011a), no entanto, esta teoria carece de uma validação científica robusta e merece uma avaliação futura em ensaios clínicos. A teoria anterior serve igualmente o facto de os implantes de comprimento superior a 13 mm foram registados como indicadores de mau prognóstico na doença peri-implantar. Na presente investigação, a perda óssea foi medida de forma estandardizada dividindo o implante em terços: coronal, médio e apical. No entanto, esta divisão fornece resultados diferentes no valor absoluto de perda óssea de acordo com o comprimento do implante, dado que para um implante de 7 mm de comprimento, o terço coronal corresponde a uma perda absoluta de 2.3mm ao passo que para um implante de 18 mm de comprimento, o seu terço coronal termina nos 6 mm. Se considerarmos um implante com doença peri-implantar implicando a presença de perda óssea e perda de nível de inserção clínico, a exposição da superfície do implante ao ambiente por intermédio da recessão da mucosa ou a formação de bolsas peri-implantares favorecem em ambos os casos a acumulação de placa bacteriana, encontrando paralelo na investigação de Charalampakis e col. (2011a). No entanto, o implante longo como indicador de prognóstico pode ser explicado também pelo facto de o tempo de seguimento deste estudo ter sido curto (um ano) correspondendo a um número absoluto de perdas de implantes por doença peri-implantar muito reduzido (n = 5), o que implica que apenas a reincidência ou prevalência da doença foram verdadeiramente avaliadas dentro dos fracassos; ao passo que um tempo de seguimento mais longo poderia conter mais perdas de implantes (às

quais os implantes mais curtos se encontram mais susceptíveis) e desta forma proporcionar resultados diferentes.

A idade constituiu um factor que apesar de o efeito no prognóstico ter sido significativo na análise univariada, o mesmo não foi confirmado na análise multivariada. Este resultado foi verificado em publicações anteriores na avaliação de indicadores de prognóstico para o tratamento da doença peri-implantar onde o efeito da idade não foi igualmente significativo (Charalampakis e col. 2011a; de Waal e col. 2016). No último relatório de consenso sobre os riscos e complicações biológicas na implantologia, concluiu-se que a idade avançada como factor independente não constitui uma contraindicação para a terapia com implantes dentários (Heitz-Mayfield e col. 2018). Uma tendência evidenciada por outra revisão sistemática da literatura que estudou factores de risco para a doença peri-implantar e que registou um efeito não significativo para a idade [OR = 1.0 (0.87;1.16)] (Dreyer e col. 2018).

A figura 18 ilustra a forma como foi efetuada a integração dos principais indicadores de risco estudados nesta tese numa proposta de modelo conceptual da incidência e prognóstico da doença peri-implantar. A proposta de modelo conceptual retrata a complexidade e origem multifactorial da doença peri-implantar assim como as variáveis a ter em conta tanto na manutenção da saúde peri-implantar como na gestão do seu prognóstico.



**Figura 18** Proposta de modelo conceitual de incidência e prognóstico da doença peri-implantar com integração dos factores principais analisados na presente tese.

A utilidade de um sistema de pontos foi previamente exposta no campo da Medicina em diversos exemplos, desde a gestão da doença cardiovascular (Sullivan e col. 2004), da prevenção de eventos hemorrágicos (Mrdovic e col. 2013), ou de factores de risco para reações adversas aos agentes de contraste na tomografia axial computadorizada (Kobayashi e col. 2013), mantendo no entanto a sua validade e aplicação na doença peri-implantar. A existência de pontuações de risco para a gestão da saúde e doença podem ser muito úteis tanto para os pacientes como para os clínicos. As pontuações de risco podem

ser usadas na motivação dos pacientes para modificar a exposição a indicadores de risco de forma a reduzir o risco de doença peri-implantar. A título de exemplo, a ilustração das frações atribuíveis do risco (Rothman e col. 1998), onde a supressão aos factores de risco por parte do paciente poderia resultar numa potencial supressão de 64% dos casos (placa bacteriana = 31%; hemorragia = 18%; e interação entre a presença de placa bacteriana e a proximidade de dentes ou implantes = 15%). Para os clínicos, a pontuação de risco consiste numa forma de tornar úteis os cálculos matemáticos complexos, simplificando a avaliação de natureza multifactorial da doença peri-implantar e incorporando-a na prática clínica. Representa um esforço de tornar disponível para os clínicos uma ferramenta de apoio no processo da tomada de decisão clínica e uma ajuda à motivação dos pacientes para adquirirem hábitos saudáveis. A pontuação de risco possibilita a identificação precoce de pacientes em risco de desenvolvimento da doença peri-implantar, permitindo a tomada de medidas preventivas em tempo útil e maximizando a probabilidade de sucesso a longo termo.

Recentemente foram publicados outros modelos de risco para a doença peri-implantar (Mazel e col. 2019; Zhang e col. 2018). Mazel e col. (2019) num estudo prospetivo para a avaliação dos factores de risco da doença peri-implantar efetuou uma avaliação em 43 doentes tendo incluído como indicadores de risco a hemorragia/supuração, profundidade à sondagem acrescida, perda óssea em função do comprimento do implante, placa bacteriana, excesso de cimento, status periodontal, glicémia e consumo de tabaco. Zhang e col. (2018) realizaram um estudo prospetivo com 100 pacientes com o objetivo de prever a doença peri-implantar por intermédio de um nomograma em doentes com tratamento efetuado para a periodontite. Neste estudo, os autores realizaram a avaliação dos indicadores de risco por intermédio de regressão logística, tendo incluído as variáveis profundidade à sondagem  $\geq 6$  mm > 10% e a localização posterior do implante após ajustarem para as covariáveis comprimento do implante, e diâmetro do implante; Os resultados do modelo expressaram uma área sob a curva ROC de 0.794 (Zhang e col. 2018). A comparação da presente pontuação de risco é favorável a ambos os modelos: Da avaliação dos componentes de risco, nota-se que à exceção do excesso de cimento e da glicémia no modelo de Mazel e col. (2019), todos os outros factores que poderiam ser considerados como indicadores de risco fazem parte da pontuação de risco ou foram

avaliados na presente tese. No entanto, os modelos de Mazel e col. (2019) e Zhang e col. (2018) apresentam sérias limitações metodológicas: em primeiro lugar, inclui, factores de risco que são possíveis marcadores da presença da doença que não podem ser utilizados como indicadores de risco tais como a existência de supuração ou a profundidade à sondagem acrescida ao redor dos implantes (Mazel e col. 2018); em segundo lugar, não efetua qualquer cálculo de dimensão amostral ou de poder estatístico da amostra, sendo o número de 43 pacientes (Mazel e col. 2019) e 100 pacientes (Zhang e col. 2018) potencialmente curto; em terceiro lugar, a derivação do modelo carece de análise estatística multivariada sendo a inclusão dos factores de ordem puramente empírica (Mazel e col. 2018); em quarto lugar, a comparação da estatística da área sob a curva ROC reflete uma diferença de 17% a favor da presente pontuação de risco comparativamente ao modelo de Zhang e col. (2018); e por último, comum a ambos os modelos, a ausência de validação dos mesmos. Neste momento, a presente pontuação de risco é a única validada cientificamente para utilização em Implantologia Dentária, tendo sido adotada pela *Foundation for Oral Rehabilitation* como a ferramenta de previsão da incidência de doença peri-implantar (<https://www.for.org/en/treat/peri-implant-pathology-risk-assessment/take>).

Relativamente ao modelo de prognóstico da doença peri-implantar, não se encontram descritos na literatura modelos de prognóstico, efetuando-se a discussão comparativamente a modelos de prognóstico do tratamento da doença peri-implantar. Neste âmbito foram publicados dois modelos por Charalampakis e col. (2011a) e De Waal e col. (2016), aos quais o modelo de prognóstico da presente tese se compara favoravelmente. Charalampakis e col. (2011) realizaram uma avaliação retrospectiva de 245 doentes a partir de um registo de análise microbiológica com um seguimento de 6 anos após o tratamento da doença peri-implantar, tendo o modelo de regressão logística registado o estadio de desenvolvimento da doença como única variável significativa para a previsão do desfecho do tratamento. O modelo de Charalampakis e col. (2011a) apresenta várias limitações metodológicas incluindo: o potencial viés de seleção pois apenas os casos em que os clínicos se decidiram por análise microbiológica foram selecionados para inclusão; a ausência de análise da precisão, sensibilidade e especificidade do modelo; a ausência da estatística da área sob a curva ROC do modelo; a ausência da estatística do  $R^2$

do modelo contendo apenas informação que o mesmo classificou corretamente 69% dos casos sem descrever se esses casos se referem aos sucessos, insucessos ou no total.

De Waal e col. (2016) efetuaram uma análise retrospectiva baseada a dois ensaios clínicos de tratamento cirúrgico de 74 pacientes e 187 implantes com doença peri-implantar dos quais 2 pacientes foram excluídos da análise final devido a terem fraturado 2 implantes (amostra final de 72 pacientes e 185 implantes). Neste estudo, os autores efetuaram o acompanhamento até um ano pós-cirurgia procurando isolar indicadores de fracasso do tratamento cirúrgico por intermédio de análise multivariada dos dados em dois passos. Num primeiro passo, o modelo de regressão logística discriminou a variável “ordem de inclusão no estudo” como a mais significativamente associada ao desfecho, tendo os autores interpretado como a curva de aprendizagem, dividido a amostra em decis e descartado os pacientes do primeiro ensaio clínico (29 pacientes e 78 implantes), forçando uma segunda análise *ad hoc* apenas aos pacientes do segundo ensaio clínico. Com esta medida e avaliando as limitações do estudo, os autores perderam significativamente poder estatístico além de não proporcionarem a informação relativa à estatística da área sob a curva ROC do modelo, da análise da precisão, sensibilidade e especificidade do modelo, da estatística do  $R^2$  do modelo ou da percentagem de classificação correta do modelo. Comum a ambos os modelos (Charalampakis e col. 2011a; de Waal e col. 2016), a ausência de validação do modelo tal como efetuado para o modelo de prognóstico da presente tese.

A validação do modelo ou algoritmo de risco constitui uma condição *sine qua non* para a sua aplicação na prática clínica. A importância da validação foi exposta no ramo da Medicina: Considerando que o primeiro objetivo de um modelo de prognóstico é diminuir a incerteza na previsão do desfecho em novos pacientes, a validação e avaliação da exatidão constitui um passo crítico no desenvolvimento de um modelo de prognóstico de modo a avaliar a sua capacidade discriminativa (Harrel e col. 1984; Altman 2006; Halabi e Owzar 2010). Estudos anteriores no campo da Medicina ilustraram formas diferentes de validar um algoritmo de risco: Uma alternativa de validação consiste na utilização de técnicas matemáticas de *bootstrap* onde novas amostras são colhidas aleatoriamente da amostra inicial pelo software de análise tendo como objetivo a diminuição da variância; no entanto, para além da complexidade dos cálculos matemáticos, falha em situações em que a distribuição não possui momentos finitos, em tamanhos amostrais reduzidos, na

estimativa de valores extremos da distribuição, entre outras (Chernick 2008). Uma outra alternativa consiste na validação numa amostra diferente da amostra de derivação do modelo, a qual possui a vantagem de gerar avaliações válidas da capacidade discriminativa do modelo (Halabi e Owzar 2010).

### 5.3 Limitações da investigação

Esta investigação apresenta limitações que devem ser consideradas quando da interpretação dos resultados.

O desenho de estudo tanto na pontuação de risco (estudo caso-controlo), na avaliação do efeito do período de *recall* > 6 meses (estudo de caso-controlo aninhado na coorte) como no modelo de prognóstico (estudo de coorte retrospectivo) não permitem identificar causas ou factores de risco/prognóstico. Apesar de terem sido aplicadas técnicas estatísticas de análise de dados que proporcionam a determinação da força de associação entre as variáveis independentes e a variável dependente ajustando para a presença simultânea de outras variáveis de interesse ou factores de confundimento, as associações significativas entre variáveis foram tratadas como indicadores de risco e de prognóstico, respetivamente e não como factores de risco, carecendo de estudos longitudinais prospetivos para a sua confirmação. Outra limitação inerente aos desenhos de estudo específicos desta tese concerne o desenho retrospectivo (todos os estudos); os viés de memória e de seleção (estudo de caso-controlo); e a redução de poder estatístico (estudo de caso-controlo aninhado na coorte comparativamente ao estudo de coorte original).

Uma segunda limitação consiste na validade externa da presente investigação tendo em conta a generalização dos resultados, o aspeto de os mesmos terem sido aferidos a partir de um sistema de implantes (Nobel Biocare). Apesar de a aplicação da pontuação de risco em implantes de outros sistemas poder ser de grande utilidade de forma a poder ser efetuada uma aferição real da incidência da doença e do peso dos factores que a influenciam, a operacionalização deste objetivo estaria dependente de um tamanho amostral virtualmente inatingível do ponto de vista logístico. Por outro lado, a aplicação a um sistema de implantes com grande representatividade é um aspeto que deve ser tido em conta dado que permite um grau de aferição mais preciso.

Uma terceira limitação consistiu no facto de o número de casos incluídos no estudo de derivação da pontuação de risco não ter permitido a aplicação de métodos analíticos em sub-amostras ou a discriminação por idade e sexo, o que teria contribuído para um aumento da validade interna. Seria de grande interesse a derivação da pontuação de risco para a doença peri-implantar de acordo com o sexo e os escalões etários.

Uma quarta limitação verificou-se na amostragem de conveniência do estudo de derivação da pontuação de risco o que limita a generalização dos resultados. Foram desenvolvidas algumas estratégias para compensar este facto: em primeiro lugar o aumento do tamanho amostral que em teoria leva a uma redução do viés proporcionado pela amostra de conveniência. Neste caso, destacam-se os 1275 pacientes que tornam o presente estudo numa das investigações com tamanho amostral mais significativo versando sobre a matéria; Em segundo lugar, a aplicação do modelo a uma amostra de validação por intermédio de um estudo de coorte.

Uma quinta limitação prendeu-se com o tempo de seguimento curto tanto na amostra de derivação da pontuação do risco como no modelo de prognóstico dos doentes com doença peri-implantar. No caso do algoritmo de risco, o tempo médio de seguimento da amostra quedou-se pelos três anos, o que dada a dependência da prevalência da doença relativamente ao tempo de seguimento e exposição aos potenciais indicadores de risco poderá significar a subestimação da doença. Uma situação que no entanto foi minimizada pelo tempo de seguimento na amostra de validação da pontuação de risco (cinco anos de seguimento). Relativamente ao modelo de prognóstico, o tempo de seguimento de um ano após o diagnóstico da doença considera-se curto e poderá influenciar a interpretação dos resultados no sentido que será expectável que com o decorrer de um tempo de seguimento mais longo existam mais casos de fracasso a ocorrer e de diferentes tipologias (perda do implante comparativamente a prevalência e recidivência da doença) o que por sua vez poderá influenciar a estimativa do prognóstico.

Uma sexta limitação constituiu na avaliação das variáveis. A variável História de Periodontite tanto no algoritmo de risco como no modelo de prognóstico, quando determinado em pacientes desdentados totais na altura da cirurgia significou a dependência da memória e auto-consideração do paciente relativamente à razão para a perda das peças dentárias constituindo um risco de viés de memória. Apesar do número muito limitado de casos em que esta situação se verificou, constitui uma limitação que deve ser tida em conta. Por outro lado, no modelo de prognóstico os dados referentes aos indicadores de prognóstico foram recolhidos na avaliação basal tendo sido utilizado o status basal para efeitos de previsão independentemente da alteração ou permanência do

status durante o restante período de seguimento (por exemplo o caso da placa bacteriana) o que constitui uma limitação em todos os estudos de previsão.

Uma sétima limitação reside no intervalo médio entre consultas de manutenção. Este intervalo médio foi calculado tendo em vista a determinação do período de *recall* na validação da pontuação de risco por razões analíticas e de estandarização. Porém, dado que o mesmo pode ter sido distribuído de forma menos equilibrada durante o período de seguimento de cinco anos deve ser considerada essa limitação.

Por fim, deve ser referenciada como limitação a escolha das variáveis estudadas no algoritmo de risco e no modelo de prognóstico da doença peri-implantar. Apesar de ter sido estudado um número significativo de variáveis em ambos os casos, várias distintas variáveis poderiam ter sido escolhidas (como por exemplo: a quantidade de tecido queratinizado ao redor dos implantes, os marcadores microbiológicos, marcadores de ADN, etc). Não sendo possível estudar todas as variáveis tendo em conta a limitação de recursos técnicos, humanos e temporais, optou-se pelas variáveis que poderiam *a priori* ser mais explicativas da natureza de uma doença crónica com envolvimento de factores biológicos e biomecânicos. No entanto, o número de variáveis que compõem o algoritmo de risco constituem ainda assim factores facilitadores, factores predisponentes, factores precipitantes, factores de reforço, factores protectores e eventuais factores de confundimento, implicando um modelo robusto.

## 5.4 Interesse da presente investigação para a prática clínica

Os resultados da presente tese possuem vários focos de interesse para os clínicos e a prática clínica da gestão de doentes com próteses implanto-suportadas, os quais descrevemos sucintamente abaixo:

- Procede à aferição de dados epidemiológicos relativos à prevalência da doença peri-implantar num elevado número de doentes pertencentes a um centro privado de reabilitação oral permitindo a sua comparação com outros estudos;
- Efetua a sistematização de possíveis indicadores de risco para a doença peri-implantar num modelo de risco ilustrativo da natureza multifactorial da doença;
- Transformação de um algoritmo de risco numa pontuação de risco fácil de usar com dispensa da efetuação de cálculos matemáticos complexos para aferir o risco individual de cada paciente, disponível na Foundation for Oral Rehabilitation (<https://www.for.org/en/treat/peri-implant-pathology-risk-assessment/take>);
- Evidencia a importância de uma estratégia preventiva de previsão do risco de incidência da doença peri-implantar em implantes que suportam próteses fixas;
- Destaca a importância do diagnóstico precoce da doença peri-implantar como meio de maximização da probabilidade de sucesso das próteses implanto-suportadas a longo termo;
- Concretiza matematicamente a importância de cada factor modificável e dos ganhos em saúde hipotéticos com a supressão à sua exposição;
- Ilustra a importância de equacionar o perfil de risco na gestão dos tempos de *recall*;
- Adiciona um modelo de prognóstico para implantes com doença peri-implantar que permite obter uma previsão do bom ou mau prognóstico.

## 5.5 Sugestões para investigação futura

Considerando os resultados alcançados e as limitações reportadas da presente investigação, assim como dados científicos contemporâneos relativos ao tema da presente tese, considera-se oportuno a realização de investigações mais aprofundadas do tema, nomeadamente:

- Estudos adicionais de tamanho amostral significativo que permitam aferir a força de associação entre potenciais indicadores de risco e prognóstico para a doença peri-implantar;
- Estudos de seguimento mais longo que permitam a exposição aos potenciais indicadores de risco para a incidência da doença peri-implantar e um tempo mais alargado após o diagnóstico da doença de forma a aferir com maior exatidão o prognóstico dos implantes com doença peri-implantar.
- Estudos controlados que permitam a avaliação do efeito da prevenção sobre a incidência da doença peri-implantar assim como o efeito das intervenções cirúrgica e não cirúrgica sobre o prognóstico da doença peri-implantar;
- Estudos que avaliem o efeito de outros potenciais indicadores de risco para a doença peri-implantar como por exemplo: marcadores de ADN.
- Estudos de validação da pontuação de risco e do modelo de prognóstico em populações diferentes que permitam testar a validade externa;
- Estudos de validação em outros sistemas de implantes que permitam aferir a validade externa da pontuação de risco e do modelo de prognóstico para a doença peri-implantar;
- Estudos que avaliem o impacto económico e na qualidade de vida dos doentes das intervenções cirúrgica e não cirúrgica sobre os implantes com doença peri-implantar.

## 5.6 Propostas de intervenção

Apesar de se tratar de um tema na Implantologia que tem vindo a receber atenção acrescida nos últimos anos tanto do ponto de vista clínico como científico, existe necessidade de mais estudos que potenciem políticas de intervenção nos diversos estadios da vida do implante, desde a prevenção ao prognóstico. As políticas de intervenção devem envolver equipas multidisciplinares incluindo cirurgiões maxilo-faciais, Estomatologistas, prostodontistas, higienistas orais, técnicos laboratoriais de prótese dentária, nutricionistas e terapeutas da fala. Sugerimos sucintamente as seguintes intervenções de acordo com o estadio de saúde do implante, sendo que as mesmas são cumulativas:

Prevenção primária- Os alvos desta intervenção consistem: 1) nos pacientes candidatos a receber reabilitações implanto-suportadas para restauração de peças dentárias ou substituição de peças dentárias com prognóstico de fracasso; e 2) todos os pacientes com implantes dentários. No primeiro grupo de pacientes é importante explicar os potenciais indicadores de risco para a doença peri-implantar e o fomento de hábitos de saúde e higiene oral compatíveis com a manutenção da saúde do complexo peri-implantar. É comum os pacientes possuírem a ideia pré-concebida que a restauração implanto-suportada os isenta de hábitos de higiene oral como a escovagem ou que os implantes são mais robustos que os dentes naturais. Torna-se importante a equipa clínica rebater essas ideias pré-concebidas para que o paciente possa tomar a decisão informada e esclarecida sobre a realização da reabilitação implanto-suportada. Este esclarecimento é particularmente importante nos pacientes com doença periodontal ou história de doença periodontal visto que tal como registado na presente tese, a história de Periodontite consistiu simultaneamente num indicador de risco e de mau prognóstico para a doença peri-implantar. Os hábitos tabágicos são outro factor importante de ser trabalhado com o paciente com vista à cessação tabágica considerando o seu potencial efeito de confundimento na incidência da doença peri-implantar e o seu efeito independente na perda óssea peri-implantar.

O grupo de pacientes já reabilitados com implantes dentários beneficia do mesmo tipo de atenção e trabalho da equipa clínica. No entanto, a discriminação do perfil de risco do doente assume uma importância fundamental na manutenção da saúde peri-implantar.

A utilização da pontuação de risco para previsão da incidência da doença peri-implantar poderá constituir uma boa ferramenta tanto para o clínico de forma a obter uma avaliação quantitativa e qualitativa do perfil de risco como para o paciente compreender a importância de manter um perfil de baixo risco para a doença peri-implantar e deste modo aumentar a probabilidade de um bom desfecho a longo termo. Em segundo lugar, a avaliação clínica do complexo peri-implantar utilizando índices de baixa invasividade para o paciente no *screening* da doença peri-implantar (permitindo uma monitorização precisa do estadio de saúde do complexo peri-implantar) e biomecânica (ao nível da oclusão, sinais de desgaste da prótese, sinais de sobrecarga, desenho da prótese, etc) proporcionam uma avaliação precisa da reabilitação implanto-suportada. Em terceiro lugar, uma profilaxia efetuada aos implantes incluindo a remoção de eventuais depósitos duros e moles da prótese e implantes, a descontaminação do complexo peri-implantar, a motivação do paciente, os ensinamentos sobre auto-cuidado e o planeamento/agendamento da próxima consulta de manutenção tendo em conta o perfil de risco do paciente complementam o diagnóstico previamente efetuado na intervenção.

Prevenção secundária- O alvo desta intervenção consiste nos pacientes em alto risco de doença peri-implantar. A utilização da pontuação de risco para previsão da incidência da doença peri-implantar poderá constituir uma boa ferramenta tanto para o clínico, de forma a obter uma avaliação quantitativa e qualitativa do perfil de risco e poder sugerir controlos (*recall*) mais apertados como para o paciente compreender a importância de trabalhar os potenciais aspetos negativos que levam a um perfil de risco mais grave com o objetivo de baixar a gravidade do seu perfil de risco e aumentar a probabilidade de um bom desfecho a longo termo. Em segundo lugar, o diagnóstico precoce assume um papel preponderante na manutenção de um estadio de saúde do complexo peri-implantar: a utilização de vários testes clínicos no *screening* da doença peri-implantar como a mobilidade, a supuração, a hemorragia e a profundidade à sondagem, em conjunto com a avaliação radiográfica, permitem a identificação de sinais de vulnerabilidade para a doença peri-implantar com precisão dado a calibração da sensibilidade e especificidade de cada um dos testes.

Prevenção terciária- O alvo desta intervenção consiste nos pacientes com doença peri-implantar. Nestes pacientes são importantes estratégias de intervenção precoce, de forma a maximizar a probabilidade de manutenção da reabilitação em função. O modelo de

prognóstico desenvolvido nesta tese poderá constituir uma ferramenta útil tanto para o clínico de forma a poder ter uma avaliação quantitativa e qualitativa do prognóstico, como para o doente de modo a ser informado e poder tomar decisões informadas e conscientes dos planos de tratamento propostos para a resolução do problema. A decisão pelo tratamento não-cirúrgico, tratamento cirúrgico ou pela remoção do implante são as opções geralmente contempladas num plano de tratamento desta natureza. Neste aspeto, a tomada de decisão célere relativamente ao plano de tratamento para o implante lesado é de grande importância, não sendo benéfico prolongar o estadió de cuidados paliativos ao implante por um período longo devido à grande probabilidade de agravamento da condição clínica. No entanto, deve ser ressaltado que o modelo de prognóstico não foi construído para ser usado como pilar na decisão do plano de tratamento a seguir dado que o mesmo apenas atribui uma probabilidade ao desfecho e não uma certeza do que sucederá clinicamente, servindo apenas como uma ferramenta de apoio que não substitui o julgamento clínico.

## Referências

- Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* 2008;35:286-291.
- Jung RE, Pjetursson BE, Glauser R, Zembic A, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:119-130.
- Mombelli A, Müller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2012;23:S67-S76.
- Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol* 2015;42:S158-S171.
- Lee CT, Huang YW, Zhu L, Weltman R. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2017;62:1-12.
- Salvi GE, Cosgarea R, Sculean A. Prevalence and Mechanisms of Peri-implant Diseases. *J Dent Res* 2017;96:31-37.
- Albrektsson T, Chrcanovic B, Östman PO, Sennerby L. Initial and long-term crestal bone responses to modern dental implants. *Periodontol 2000* 2017;73:41-50.
- Hashim D, Cionca N, Combescure C, Mombelli A. The diagnosis of peri-implantitis: A systematic review on the predictive value of bleeding on probing. *Clin Oral Implants Res* 2018;29:S276-S293.
- de Araújo Nobre M, Mano Azul A, Rocha E, Maló P, Salvado F. Attributable fractions, modifiable risk factors and risk stratification using a risk score for peri-implant pathology. *J Prosthodont Res* 2017;61:43-53.
- de Araújo Nobre M, Salvado F, Nogueira P, Rocha E, Ilg P, Maló P. A Peri-Implant Disease Risk Score for Patients with Dental Implants: Validation and the Influence of the Interval between Maintenance Appointments. *J Clin Med* 2019;8. pii: E252. doi: 10.3390/jcm8020252.
- Zarb G, Koka S, Albrektsson T. Hyperbole, clinical dissonance, and scratching the surface: complication or disease? *Int J Prosthodont* 2013;26:311.
- Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1986;1:11-25.
- Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ* 2005;83:661-669.

- Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res* 2014;93:1045-1053.
- De Araújo Nobre M, Capelas C, Alves A, Almeida T, Carvalho R, Antunes E, Oliveira D, Cardador A, Maló P. Non-surgical treatment of peri-implant pathology. *Int J Dent Hyg* 2006;4:84-90.
- Meijer HJ, Raghoobar GM, de Waal YC, Vissink A. Incidence of peri-implant mucositis and peri-implantitis in edentulous patients with an implant-retained mandibular overdenture during a 10-year follow-up period. *J Clin Periodontol* 2014;41:1178-1183.
- Konstantinidis IK, Kotsakis GA, Gerdes S, Walter MH. Cross-sectional study on the prevalence and risk indicators of peri-implant diseases. *Eur J Oral Implantol* 2015;8:75-88.
- Albrektsson T, Buser D, Chen ST, Cochran D, DeBruyn H, Jemt T, Koka S, Nevins M, Sennerby L, Simion M, Taylor TD, Wennerberg A. Statements from the Estepona consensus meeting on peri-implantitis, February 2-4, 2012. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012;14:781-782.
- Tomasi C, Derks J. Clinical research of peri-implant diseases--quality of reporting, case definitions and methods to study incidence, prevalence and risk factors of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* 2012;39:S207-S223.
- Ramanauskaite A, Juodzbaly G. Diagnostic Principles of Peri-Implantitis: a Systematic Review and Guidelines for Peri-Implantitis Diagnosis Proposal. *J Oral Maxillofac Res* 2016;7:e8. eCollection 2016 Jul-Sep.
- Doornewaard R, Jacquet W, Cosyn J, De Bruyn H. How do peri-implant biologic parameters correspond with implant survival and peri-implantitis? A critical review. *Clin Oral Implants Res* 2018;29:S100-S123.
- Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2018;45:S246-S266.
- Heitz-Mayfield LJ, Aaboe M, Araujo M, Carrión JB, Cavalcanti R, Cionca N, Cochran D, Darby I, Funakoshi E, Gierthmuehlen PC, Hashim D, Jahangiri L, Kwon Y, Lambert F, Layton DM, Lorenzana ER, McKenna G, Mombelli A, Müller F, Rocuzzo M, Salvi GE, Schimmel M, Srinivasan M, Tomasi C, Yeo A. Group 4 ITI Consensus Report: Risks and biologic complications associated with implant dentistry. *Clin Oral Implants Res* 2018;29:S351-S358.
- Gröndahl K, Lekholm U. The predictive value of radiographic diagnosis of implant instability. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:59-64.
- Dave M, Davies J, Wilson R, Palmer R. A comparison of cone beam computed tomography and conventional periapical radiography at detecting peri-implant bone defects. *Clin Oral Implants Res* 2013;24:671-678.

- Kühl S, Zürcher S, Zitzmann NU, Filippi A, Payer M, Dagassan-Berndt D. Detection of peri-implant bone defects with different radiographic techniques – a human cadaver study. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:529-534.
- Bohner LOL, Mukai E, Oderich E, Porporatti AL, Pacheco-Pereira C, Tortamano P, De Luca Canto G. Comparative analysis of imaging techniques for diagnostic accuracy of peri-implant bone defects: a meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;124:432-440.
- Sheringham J. Diagnosis and Screening. In Lewis G, Sheringham J, Kalim K, Crayford T, eds. *Maturing public health: A guide to examinations and revalidation*. CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida, Estados Unidos da América, 2015:185-196.
- Becker ST, Beck-Broichsitter BE, Graetz C, Dörfer CE, Wiltfang J, Häsler R. Peri-implantitis versus periodontitis: functional differences indicated by transcriptome profiling. *Clin Implant Dent Relat Res* 2014;16:401-411.
- Carcuac O, Berglundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *J Dent Res* 2014;93:1083-1088.
- Lang NP, Mombelli A, Tonetti MS, Brägger U, Hämmerle CH. Clinical trials on therapies for peri-implant infections. *Ann Periodontol* 1997;2:343-356.
- Andreiotelli M, Koutayas SO, Madianos PN, Strub JR. Relationship between interleukin-1 genotype and peri-implantitis: a literature review. *Quintessence Int* 2008;39:289-298.
- Yeung SC. Biological basis for soft tissue management in implant dentistry. *Aust Dent J* 2008;53:S39-S42.
- Albrektsson T, Dahlin C, Jemt T, Sennerby L, Turri A, Wennerberg A. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clin Implant Dent Relat Res* 2014;16:155-165.
- Trindade R, Albrektsson T, Tengvall P, Wennerberg A. Foreign Body Reaction to Biomaterials: On Mechanisms for Buildup and Breakdown of Osseointegration. *Clin Implant Dent Relat Res* 2016;18:192-203.
- Qian J, Wennerberg A, Albrektsson T. Reasons for marginal bone loss around oral implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012;14:792-807.
- Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health* 2005;95:S144-S150.
- Schou S. Implant treatment in periodontitis-susceptible patients: a systematic review. *J Oral Rehabil* 2008;35:S9-S22.
- Serino G, Strom C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20:169-74.

- Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: treatment of peri-implantitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD004970. doi: 10.1002/14651858.CD004970.pub5.
- Shibli JA, Melo L, Ferrari DS, Figueiredo LC, Faveri M, Feres M. Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:975-982.
- De Araújo Nobre M, Carvalho R, Maló P. Non-surgical treatment of peri-implant pockets: an exploratory study comparing 0.2% chlorhexidine and 0.8% hyaluronic acid. *Can J Dent Hygiene* 2009;43:25-30.
- Cecchinato D, Parpaiola A, Lindhe J. Mucosal inflammation and incidence of crestal bone loss among implant patients: a 10-year study. *Clin Oral Implants Res* 2014;25:791–796.
- Fransson C, Wennstrom J, Berglundh T. Clinical characteristics at implants with a history of progressive bone loss. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:142–147.
- Galindo-Moreno P, Fernández-Jiménez A, Avila-Ortiz G, Silvestre FJ, Hernández-Cortés P, Wang HL. Marginal bone loss around implants placed in maxillary native bone or grafted sinuses: a retrospective cohort study. *Clin Oral Implants Res* 2014;25:378-384.
- Galindo-Moreno P, León-Cano A, Ortega-Oller I, Monje A, O Valle F, Catena A. Marginal bone loss as success criterion in implant dentistry: beyond 2 mm. *Clin Oral Implants Res* 2015;26:e28-e34.
- Chong L, Khocht A, Suzuki JB, Gaughan J. Effect of implant design on initial stability of tapered implants. *J Oral Implantol* 2009;35:130-135.
- Strub JR, Jurdzik BA, Tuna T. Prognosis of immediately loaded implants and their restorations: a systematic literature review. *J Oral Rehabil* 2012;39:704-717.
- Sahin S, Cehreli MC. The significance of passive framework fit in implant prosthodontics: current status. *Implant Dent* 2001;10:85-92.
- Maló P, de Araújo Nobre M. Implants (3.3 mm diameter) for the Rehabilitation of edentulous posterior regions: a retrospective clinical study with up to 11 years of follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res* 2011;13:95-103.
- Sumida S, Ishihara K, Kishi M, Okuda K. Transmission of periodontal disease-associated bacteria from teeth to osseointegrated implant regions. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17:696-702.
- Lagervall M, Jansson LE. Treatment outcome in patients with peri-implantitis in a periodontal clinic: a retrospective study. *J Periodontol* 2013;84:1365-1373.

- Charalampakis G, Rabe P, Leonhardt A, Dahlén G. A follow-up study of peri-implantitis cases after treatment. *J Clin Periodontol* 2011;38:864-871.
- Serino G, Turri A. Outcome of surgical treatment of peri-implantitis: results from a 2-year prospective clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res* 2011;22:1214-1220.
- de Waal YC, Raghoobar GM, Meijer HJ, Winkel EG, van Winkelhoff AJ. Prognostic indicators for surgical peri-implantitis treatment. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:1485-1491.
- B Charalampakis G, Leonhardt Å, Rabe P, Dahlén G. Clinical and microbiological characteristics of peri-implantitis cases: a retrospective multicentre study. *Clin Oral Implants Res* 2012;23:1045-1054.
- Dreyer H, Grischke J, Tiede C, Eberhard J, Schweitzer A, Toikkanen SE, Glöckner S, Krause G, Stiesch M. Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. *J Periodontal Res* 2018;53:657-681.
- Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med* 2004;23:1631-1660.
- Mrdovic I, Savic L, Krljanac G, Asanin M, Lasica R, Djuricic N, Brdar N, Marinkovic J, Kocev N, Perunicic J. Simple risk algorithm to predict serious bleeding in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: RISK-PCI bleeding score. *Circ J* 2013;77:1719-1727.
- Kobayashi D, Takahashi O, Ueda T, Deshpande GA, Arioka H, Fukui T. Risk factors for adverse reactions from contrast agents for computed tomography. *BMC Med Inform Decis Mak* 2013; 13: doi: 10.1186/1472-6947-13-18.
- Rothman KJ, Greenland S, Poole C, Lash TJ. Causation and causal inference. In: Rothman KJ, Greenland S, editors. *Modern Epidemiology*, 2nd ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1998:6-20.
- Mazel A, Belkacemi S, Tavitian P, Stéphan G, Tardivo D, Catherine JH, Aboudharam G. Peri-implantitis risk factors: A prospective evaluation. *J Investig Clin Dent* 2019;10:e12398. doi: 10.1111/jicd.12398. Epub 2019 Feb 7.
- 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;20:962-968.
- Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med* 1984;3:143-152.

- Altman DG. Studies investigating prognostic factors: conduct and evaluation. In: Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Sobin H, editors. Prognostic Factors in Cancer. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Liss; 2006:39–54.
- Halabi S, Owzar K. The importance of identifying and validating prognostic factors in oncology. *Semin Oncol* 2010;37:e9-18.
- Chernick MR. *Bootstrap Methods: A Practitioners Guide*; second edition. 2008, John Wiley & Sons, Inc; New Jersey, USA.



## **6. CONCLUSÕES**

## 6. Conclusões gerais da tese

Os resultados desta investigação que incluíram um total de 1515 pacientes mostram que a doença peri-implantar constitui uma doença crónica cuja gestão é complexa dada a sua origem multifactorial e que a existência de algoritmos de previsão constituem uma ferramenta útil.

De seguida sumarizam-se as conclusões da presente tese.

- A incidência da doença peri-implantar na amostra estudada durante um período de cinco anos de seguimento foi de 24.1% utilizando o paciente como unidade de análise.

- Foi possível a derivação de uma pontuação de risco para a doença peri-implantar formada pelas variáveis história de periodontite, placa bacteriana, hemorragia, nível ósseo localizado no terço médio do implante, desajuste passivo ou desaperto de componentes protéticos, tipo de material utilizado na restauração, a proximidade de outras peças dentárias aos implantes e a interação entre a presença de placa bacteriana e a proximidade de outras peças dentárias aos implantes que atesta a origem multifactorial da doença.

- A pontuação de risco para a doença peri-implantar possibilitou a estratificação da amostra em quatro grupos de risco (baixo risco, risco moderado, risco elevado e risco muito elevado).

- A pontuação de risco para a doença peri-implantar registou uma capacidade discriminatória classificada como excepcional na amostra de derivação e excelente na amostra de validação.

- A supressão da exposição aos indicadores de risco modificáveis da doença peri-implantar poderá proporcionar ganhos de saúde significativos dado que resultaria em hipótese académica numa redução de 95% dos casos de doença peri-implantar.

- O período de *recall* (tempo de intervalo entre consultas de manutenção) superior a 6 meses não registou um efeito ou impacto significativos na incidência da doença peri-implantar sendo importante equacionar o perfil de risco do doente na gestão destes períodos.

- Foi possível a derivação de um modelo de prognóstico para a doença peri-implantar com a inclusão das variáveis: idade, história de periodontite, doença peri-implantar severa, comprimento do implante e desenvolvimento precoce da doença.
- O modelo de prognóstico para a doença peri-implantar registou uma capacidade discriminatória classificada como boa nas amostras de derivação e validação.



**ANEXOS**



Anexo I – Artigo: “Peri-implant pathology: The prevalence(s) of the condition, the risk model(s) of the condition”, publicado no *Musculoskeletal Regeneration* em maio de 2016.

*Musculoskeletal Regeneration* 2016; 2: e1271. doi: 10.14800/mr.1271; © 2016 by Miguel de Araújo Nobre, et al.

<http://www.smartscitech.com/index.php/mr>

## RESEARCH HIGHLIGHT

# Peri-implant pathology: the prevalence(s) of the condition, the risk model(s) of the condition

Miguel de Araújo Nobre<sup>1,2</sup>, António Mano Azul<sup>2</sup>, Evangelista Rocha<sup>1</sup>, Paulo Maló<sup>3</sup>, Francisco Salvado<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Faculty of Medicine, University of Lisbon; Avenida Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal*

<sup>2</sup>*CIMO Lisbon; Rua da Beneficência, 227 A, 1600-019, Lisboa, Portugal*

<sup>3</sup>*Malo Clinic Lisbon; Avenida dos Combatentes, 43, piso 11, 1600-042 Lisboa, Portugal*

Correspondence: Miguel de Araújo Nobre

E-mail: [mignobre@gmail.com](mailto:mignobre@gmail.com)

Received: April 02, 2016

Published online: May 02, 2016

Dental implants long term success rely on the establishment of a stable condition. This stability may be negatively influenced by the coexistence of peri-implant pathology, provoking loss of the supporting bone tissue around the implant. A large range in the prevalence of this condition is observed when analyzing different reports in the literature given the different definitions for peri-implant pathology. The background for this investigation was the assumption that peri-implant pathology is a group of multifactorial situations with several potential non-sufficient, non-necessary causes and the absence of risk models to aid the decision process in the maintenance of implant supported restorations. We explored these important aspects and investigated potential risk factors and statistical models for peri-implant pathology based on a model of sufficient and component causes. We found that biological and biomechanical factors can be involved as causal mechanisms of peri-implant pathology. Our study established three different statistical models based on binary conditional regression analysis, with the representative model presenting high sensitivity, specificity and accuracy, providing high positive and negative likelihood ratios. This model will represent a valid tool for the clinician in the maintenance of implant-supported fixed prosthetic rehabilitations.

**Keywords:** Peri-implant pathology; bone loss; statistical modeling; risk; dental implants

**To cite this article:** Miguel de Araújo Nobre, et al. Peri-implant pathology: the prevalence(s) of the condition, the risk model(s) of the condition. *Musculoskelet Regen* 2016; 2: e1271. doi: 10.14800/mr.1271.

**Copyright:** © 2016 The Authors. Licensed under a *Creative Commons Attribution 4.0 International License* which allows users including authors of articles to copy and redistribute the material in any medium or format, in addition to remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially, as long as the author and original source are properly cited or credited.

“Peri-implantitis” was defined in 1984 as “the term for inflammatory reactions with loss of supporting bone tissue surrounding the implant in function”<sup>[1]</sup>. It is considered to be the major cause of dental implant failure after the completion of osseointegration<sup>[2]</sup>.

Concerning the etiopathogenesis, two distinct pathways were first described, classical and retrograde, containing

factors of biological and biomechanical origin<sup>[3-5]</sup>: The classical pathway was described by a mechanism where bacterial plaque was the major risk factor, producing an inflammatory reaction that could result in the breakdown of the peri-implant complex, and consequent implant failure<sup>[3, 4]</sup>; a retrograde pathway (from the bone to the soft tissue) was suggested to be associated with overload and occlusal factors<sup>[5]</sup>.

**Table 1. Statistical measures of performance for the three models: positive and negative likelihood ratios according to the sensitivity and specificity of the three models at the optimum cut-off values**

Models	Cut-off value	Sensitivity	Specificity	Balanced Accuracy (Sensitivity+Specificity)/2	Likelihood Sensitivity/(1-Specificity)	Ratio <sup>+</sup> Likelihood Ratio (1-Sensitivity)/Specificity
1	Optimum (0.33)	0.847	0.909	0.878	9.31	0.168
2	Optimum (0.30)	0.878	0.911	0.895	9.87	0.134
3	Optimum (0.31)	0.882	0.909	0.896	9.69	0.129

- Model 1: History of periodontitis; lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint, bacterial plaque, bone level, smoking habits, bleeding. - Model 2: History of periodontitis; lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint, bacterial plaque, bone level, smoking habits, type of material used for restoration, machined implant surface, proximity of other teeth or implants, Interaction between bacterial plaque and proximity of other teeth or implants. - Model 3: History of periodontitis; lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint, bacterial plaque, bone level, smoking habits, bleeding, type of material used for restoration, proximity of other teeth or implants. Interaction: bacterial plaque and proximity of other teeth or implants.

There is no consensus around, the term “peri-implantitis”, classical pathogenic mechanisms and their respective causes.

A recent editorial by Zarb *et al.* [6] highlighted the criticism of the use of the term “peri-implantitis” since it implied a disease process similar to periodontitis, emphasizing that the vacuum created by the incomplete understanding of the implant-host should not be filled with the reasonably coherent understanding of the tooth-host interface. This suggestion for separating periodontitis and peri-implant pathology was proposed at least one decade ago [7] and was recently supported by genetic investigations [8, 9]. Furthermore, the classical pathogenesis mechanisms for peri-implant pathology have been recently challenged, with the proposal of different concepts for the outcome marginal bone loss. One of the theories comprises the foreign body reaction to dental implants (the rejection mechanism derived from an immunological origin) [10, 11]. Another theory suggests the influence of the clinicians performing the rehabilitation (from a surgical as well as a prosthodontic perspective) [12]. Moreover, it is subject of debate which factors contribute to peri-implant pathology.

The prevalence of peri-implant pathology is reported in the literature with a range between a low prevalence of 5% and up to a prevalence as high as 56% [13-19]. The reason for these different figures concerns the different definitions used for classification, making it difficult to compare between studies and therefore reinforcing the need for more studies and consensus on this subject.

Whether other possible risk factors could play a role in the pathogenesis of peri-implant pathology needs to be investigated. This was the background for the epidemiological methodology developed for investigating risk factors for peri-implant pathology, based on a sufficient and component causes model suggested by Rothman and Greenland [20]. This methodology considers that the condition could be caused by more than one causal mechanism; each composed of several component causes. Our data reflected this approach, with peri-implant pathology considered as a group of multifactorial situations with several potential

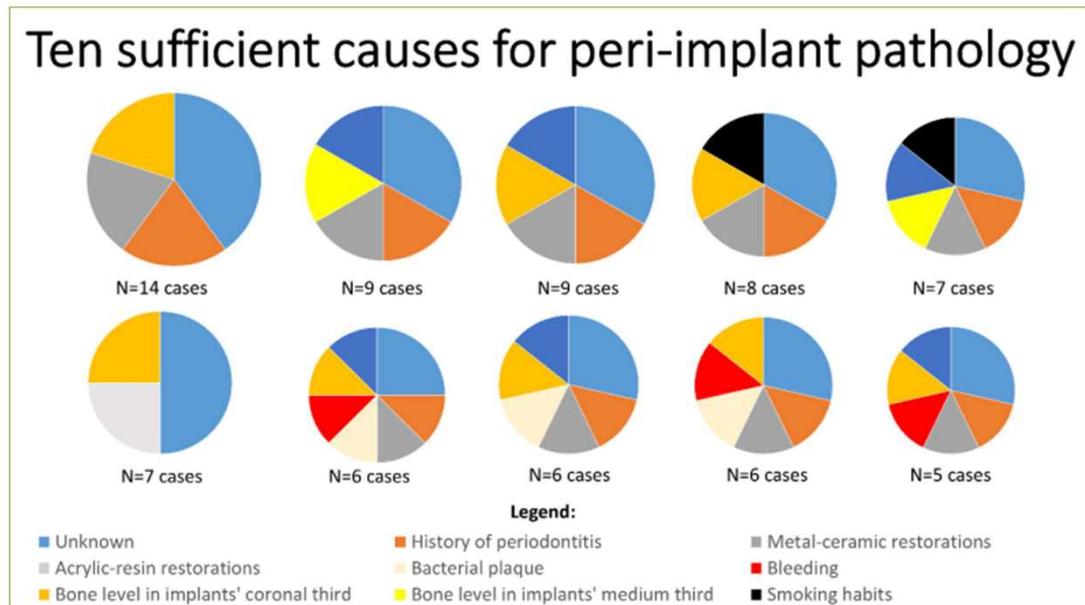
non-sufficient, non-necessary causes i.e., the incidence depends on the interaction of multiple factors [21].

To accomplish the objectives of investigating potential risk factors and creating a model to predict peri-implant pathology, a sample of 1275 patients was analyzed using a case-control study design and binary logistic regression.

The rationale for creating more than one model was based on the proposed outcome of using predictive models for peri-implant pathology and considering the statistical limitations of inserting too many variables in a single model, yielding a statistical bias [22]. The first model (Model 1) represented a simpler model with six variables; the second model allowed the discrimination between the type of implant surface (machined or anodically oxidized) and higher specificity (Model 2 with 8 variables and 1 interaction); while the third model had a higher sensitivity and overall balanced accuracy (Model 3 with 8 variables and 1 interaction) and was chosen as representative (Table 1) [21].

Common to the three models, the predictors for peri-implant pathology were history of periodontitis, lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint, bacterial plaque, and bone level; common to Models 1 and 3, the predictor bleeding; common to Models 2 and 3, the predictors type of material used in the prosthesis, proximity of the implant to other teeth or implants, and the interaction between bacterial plaque and proximity of the implant to other teeth or implants; and only included in one of the models, the predictor machined implant surface (Model 2).

Our study established peri-implant pathology as a group of multifactorial situations caused by more than one mechanism, with each sufficient cause (enough for peri-implant pathology to manifest itself clinically) being composed of different component causes. This fact is illustrated by the analysis of the 10 most prevalent sufficient causes identified in our data using the variables retrieved from our model (Figure 1), suggesting different combinations of component causes in each sufficient cause, representing 77 patients of our sample.



**Figure 1.** The 10 most prevalent sufficient causes identified in our data, with each sufficient cause (enough for peri-implant pathology to manifest itself clinically) being composed of different component causes retrieved from our risk model.

The model yielded high sensitivity and specificity. Sensitivity and specificity are important parameters in clinical epidemiology to allow evaluating a clinical test, as they are independent of the population of interest subjected to the test and not influenced by the prevalence of the disease [23]. Sensitivity refers to the ability of the test or procedure to correctly identify those patients with the disease, while specificity refers to the ability of the test or procedure to correctly identify those patients without the disease [24]. Considering any given clinical test, the ideal situation would be to have 100% sensitivity (identifying all diseased patients) and 100% specificity (identifying all disease free patients), although the situation is unrealistic, and usually to a higher sensitive test corresponds a lower specificity [24]. Sensitivity and specificity cannot be used to estimate the probability of disease in an individual patient. Nevertheless, the likelihood ratio (LR) [24] provides clinical information about the number of times a patient with the disease is more (positive) or less (negative) likely to have the result when compared to a patient without the disease [24]. The three models rendered different LR+ and LR- values. Considering the LR+ at the optimum cut-off point, a patient with peri-implant pathology was 9.31 times (Model 1), 9.87 times (Model 2) and 9.69 times (Model 3) more likely to have a positive test compared to a patient without peri-implant pathology; while

considering the LR- at the same cut-off point, patients without peri-implant pathology were about 5.95 times (Model 1), 7.46 times (Model 2) and 7.75 times (Model 3) more likely to have a negative test than individuals with peri-implant pathology.

In summary (Figure 1), peri-implant pathology is characterized by multifactorial situations. Our data demonstrate that peri-implant pathology may be influenced by several risk factors following a model of sufficient and component causes [20]. This renders that different models can be created to modulate peri-implant pathology given the potential different combinations of risk factors in different populations. We are currently investigating the process of updating and strengthening the model while transforming the complex statistical regression calculations into risk scores that could represent a valid tool to aid the clinician in the decision process when maintaining implant supported rehabilitations.

#### Conflicting interests

The authors have declared that no conflict of interests exist.

**Abbreviations**

LR+: Positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio.

**References**

- Albrektsson T. Consensus report of session IV. In: Lang NP, ed. Proceedings of the First European Workshop on Periodontology. London, UK: Quintessence, 1984; 365–369.
- Kourtis SG, Sotiriadou S, Voliotis S, Challas A. Private practice results of dental implants. Part I: survival and evaluation of risk factors—Part II: surgical and prosthetic complications. *Implant Dent* 2004; 13: 373–385.
- Andreiotelli M, Koutayas SO, Madianos PN, Strub JR. Relationship between interleukin-1 genotype and peri-implantitis: a literature review. *Quintessence Int* 2008; 39:289–298.
- Serino G, Strom C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20:169–74.
- Meffert RM. Research in implantology at Louisiana State University School of Dentistry. *Int J Oral Implantol* 1990; 6:15–21.
- Zarb G, Koka S, Albrektsson T. Hyperbole, clinical dissonance, and scratching the surface: complication or disease? *Int J Prosthodont* 2013; 26:311.
- De Araújo Nobre M, Capelas C, Alves A, Almeida T, Carvalho R, Antunes E, et al. Non-surgical treatment of peri-implant pathology. *Int J Dent Hyg* 2006; 4:84–90.
- Becker ST, Beck-Broichsitter BE, Graetz C, DeOrfer CF, Wiltfang J, Heasler R. Peri-implantitis versus periodontitis: functional differences indicated by transcriptome profiling. *Clin Implant Dent Relat Res* 2014; 16:401–411.
- Carcuac O, Berglundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontal lesions. *J Dent Res* 2014; 93:1083–1088.
- Albrektsson T, Dahlin C, Jemt T, Sennerby L, Turri A, Wenneberg A. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clin Implant Dent Relat Res* 2014; 16:155–165.
- Trindade R, Albrektsson T, Tengvall P, Wenneberg A. Foreign body reaction to biomaterials: on mechanisms for buildup and breakdown of osseointegration. *Clin Implant Dent Relat Res* 2016; 18:192–203.
- Qian J, Wennerberg A, Albrektsson T. Reasons for marginal bone loss around oral implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012; 14:792–807.
- Klinge B, Meyle J; Working group 2. Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23:108S–110S.
- Mombelli A, Lang NP. The diagnosis and treatment of periimplantitis. *Periodontol* 2000 1998; 17:63–76.
- Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* 2008; 35:286S–291S.
- Albrektsson T, Buser D, Chen ST, Cochran D, DeBruyn H, Jemt T, et al. Statements from the Estepona consensus meeting on peri-implantitis, February 2–4, 2012. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012; 14:781–782.
- Cecchinato D, Parpaola A, Lindhe J. Mucosal inflammation and incidence of crestal bone loss among implant patients: a 10-year study. *Clin Oral Implants Res* 2014; 25:791–796.
- Atieh MA, Alsabeeha NH, Faggion CM Jr, Duncan WJ. The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2013; 84:1586–1598.
- Froun SJ, Rosen PS. A proposed classification for peri-implantitis. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012; 32:533–540.
- Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health* 2005; 95:S144–S150.
- de Araújo Nobre M, Mano Azul A, Rocha E, Maló P. Risk factors of peri-implant pathology. *Eur J Oral Sci* 2015; 123:131–139.
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1373–1379.
- Lalkhen AG, McCluskey A. Clinical tests: sensitivity and specificity. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2008; 8:221–223.
- Pretty IA, Maupomé G. A closer look at diagnosis in clinical dental practice: part 1. Reliability, validity, specificity and sensitivity of diagnostic procedures. *J Can Dent Assoc* 2004; 70:251–255.
- Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatr* 2007; 96:487–491.

## Anexo II: Consentimento informado por escrito.



### CONSENTIMENTO INFORMADO

Contribuição para a avaliação do prognóstico dos implantes dentários nos doentes com patologia peri-implantar.

#### **Caro participante,**

Este documento apresenta-lhe informação acerca do estudo em que o/a convidamos a participar.

Pede-se que o leia atentamente, coloque as suas dúvidas a quem lho apresenta no caso de não se sentir totalmente esclarecido(a) e, no caso de pretender participar, assine o documento.

#### **Qual o objectivo do estudo**

O objectivo deste trabalho é estudar as variáveis que possam influenciar o aparecimento da patologia peri-implantar (doença dos implantes) e seu prognóstico, num universo de pacientes com implantes

#### **Quem é responsável por conduzir o estudo?**

Este estudo está a ser conduzido pelo Mestre Miguel de Araújo Nobre, no âmbito da sua tese de Doutoramento em Ciências e Tecnologias da Saúde (Epidemiologia) no Centro Académico de Medicina de Lisboa, sob orientação do Professor Doutor Francisco Salvado e Silva do Centro Académico de Medicina de Lisboa.

#### **Como vai ser conduzido o estudo?**

Vai ser pedida a sua autorização para que sejam consultados os seus registos médicos que constam da sua ficha de paciente na Malo Clinic para que seja possível analisar alguns dados desde a sua saúde geral às características dos seus implantes, que julgamos serem importantes para saber algo mais sobre a patologia peri-implantar, e que tal representa a totalidade da sua participação neste estudo.

#### **O que vai acontecer aos dados que eu fornecer?**

Os seus dados pessoais obtidos servirão apenas para serem tratados estatisticamente. Nas publicações e apresentações científicas que resultarem deste trabalho, não serão divulgados dados individuais que possam identificar os participantes, mas apenas estatísticas de grupo. Os dados serão guardados apenas durante o período do estudo na Malo Clinic Lisboa, sendo posteriormente destruídos. Os dados serão acedidos apenas pelos investigadores, que garantem o seu anonimato e a confidencialidade dos seus dados.

#### **O que acontece se decidir participar?**

Não irá envolver riscos ou custos para si, nem irão haver gratificações ou remunerações. Ninguém para além dos investigadores irá saber se decidiu participar ou não neste estudo.

#### **O que acontece se decidir não participar?**

Não será prejudicado se decidir não participar. Ninguém para além dos investigadores irá saber que decidiu não participar. Em qualquer altura agora ou no futuro, pode decidir não participar neste estudo, pelo que bastará comunicar-nos a sua decisão através dos contactos abaixo indicados.

*Se subsistirem algumas dúvidas ou forem necessários esclarecimentos suplementares previamente à sua participação, poderá contactar:*

Nome [Miguel de Araújo Nobre ]

Local [Maló Clinic, Avenida dos Combatentes, 43, piso 8, 1600-042, Lisboa]

Telefone [217228100, extensão 8670]

e-mail / site [mnobre@maloclinics.com / [www.maloclinics.com.pt](http://www.maloclinics.com.pt)]

#### **Identificação completa dos Investigadores e Instituições envolvidos.**

[Mestre Miguel de Araújo Nobre; Faculdade de Medicina de Lisboa; Maló Clinic]

[Professor Doutor Francisco Salvado e Silva; Faculdade de Medicina de Lisboa]

---

(Assinatura do responsável pela investigação)

---

(Assinatura do próprio participante)

*Sugerimos-lhe que conserve esta cópia do documento, ficando a outra cópia na posse do responsável do projecto.*

## Anexo III: Autorização da Comissão de Ética para a Saúde da Maló Clinic

Ethics Committee for Health

**Processo Nº: 010/2013**

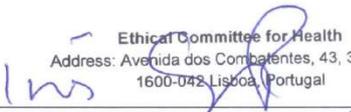
O Departamento de Investigação e Desenvolvimento notificou esta Comissão de Ética acerca do tratamento de dados pessoais com o objectivo de conduzir um estudo clinico para avaliação do prognóstico de implantes dentários em doentes com patologia peri-implantar.

A notificação encontra-se dentro dos parâmetros da Deliberação nº 227/2007 da Comissão Nacional da Protecção de Dados: A informação é recolhida de forma legal, com objectivos pré-determinados, específicos e legítimos, sendo que a informação recolhida não é excessiva.

O fundamento de legitimidade será consentido à entidade com a propriedade dos dados (Maló Clinic).

Desta forma, e tomando em consideração os pontos mencionados acima, o Departamento de Investigação e Desenvolvimento da Malo Clinic é autorizado por esta Comissão de Ética a conduzir a investigação recolhendo os dados pessoais dos pacientes de acordo com a metodologia descrita no Projecto de Investigação.

Lisboa, 18 de Novembro de 2013

  
Ethical Committee for Health  
Address: Avenida dos Combatentes, 43, 3rd floor,  
1600-042 Lisboa, Portugal

Ethics Committee for Health

(Dr. Inês Fernandes)

---

Ethics Committee for Health - approved by the Order of Physicians, ref. 696, March 21<sup>st</sup> 2013  
Address: Avenida dos Combatentes, Nº 43, 3, 1600-042 Lisboa, Portugal  
Phone: +351 217228100 Fax: +351 217266965 e-mail: ethics@maloclinics.com

Anexo IV: Autorização do Diretor Clínico da Maló Clinic para a realização da investigação.

**MALOCLINIC**  
HEALTH & WELLNESS

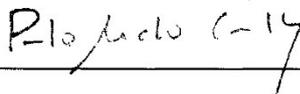
### **Declaração**

Declaro que tomei conhecimento e aceito a execução do projecto de investigação intitulado "Contribuição para a avaliação do prognóstico dos implantes dentários nos doentes com Patologia peri-implantar.", pelo Mestre Miguel de Araújo Nobre, no âmbito da sua dissertação de Doutoramento em Ciências e Tecnologias da Saúde (Epidemiologia) no Centro Académico de Medicina de Lisboa.

Por ser verdade e solicitado pelo executante, firmamos a presente declaração

Lisboa, 5 de Maio de 2015

**MaloClinic ,S.A.**  
C.Nº. 503 411 434  
Av. dos Combatentes, 43 - 4º  
Edifício Green Park - 1600-042 Lisboa  
Tel: 21 722 81 00 - Fax: 21 726 69 66



Professor Doutor Paulo Maló

Director Clínico da Maló Clinic

Anexo V: Aprovação do Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa.



*Conselho Científico*

Exmo. Senhor

Dr. Miguel Alexandre de Araújo Nobre

CC - 120

29 de Abril de 2014

O Conselho Científico na reunião de 28 de Abril de 2015 deu o seu assentimento ao trabalho que se propõe realizar conducente à Dissertação de Doutoramento em Ciências e Tecnologias da Saúde (Epidemiologia) subordinada ao título “*Contribuição para a avaliação do prognóstico dos implantes dentários nos doentes com Patologia peri-implantar*”, sob a orientação do Professor Doutor Francisco João Salvado e Silva (FMUL / Centro Hospitalar de Lisboa Norte), no âmbito do Programa Doutoral do Centro Académico de Medicina de Lisboa (CAML).

Recordo a necessidade de obter a aprovação da Comissão de Ética da FMUL.

Com os meus melhores cumprimentos,

Prof. Doutor Rui M. M. Victorino

**PRESIDENTE DO CONSELHO CIENTÍFICO**

Anexo VI: Autorização da Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa.

 **CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA**

CENTRO HOSPITALAR LISBOA NORTE LPE  HOSPITAL PÚBLICO VALENTE  FAKULDADE DE MEDICINA LISBOA  IMM LISBOA

**Presidente**  
Prof. Doutor José Pereira Miguel

**Vice-Presidente**  
Prof.<sup>a</sup>. Doutora Maria Luisa Figueira

**Membros**  
Dra. Ana Luisa Figueiras  
Prof. Doutor José Luís Garcia  
Padre Fernando Sampaio  
Prof.<sup>a</sup>. Doutora Mafalda Videira  
Mestre Enf.<sup>a</sup>. Maria da Graça Roldão  
Dr. Mário Miguel Rosa  
Prof. Doutor João Forjaz Lacerda  
Prof. Doutor João Lavinha  
Prof.<sup>a</sup>. Doutora Maria Do Céu Rueff  
Prof. Doutor Alexandre Mendonça  
Prof. Doutor José Luís Ducla Soares

**Exmo. Senhor**  
**Dr. Miguel de Araújo Nobre**  
**Praçeta das Malvas, Nº 5**  
**2785-773 SÃO DOMINGOS DE RANA**

Lisboa, 4 Dezembro de 2015

Nossa Ref.<sup>a</sup>, Nº 270/15

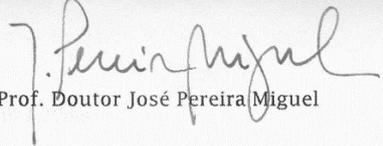
**Assunto:** Projecto de Investigação "Contribuição para a avaliação do prognóstico dos implantes dentários nos dentes com patologia peri-implantar"

**Relator - Prof.<sup>a</sup>. Doutora Mafalda Videra**

Pela presente informamos que o projecto citado em epígrafe, a realizar no âmbito do Programa Doutoral do Centro Académico de Medicina de Lisboa conducente à Dissertação de Doutoramento em Ciências e Tecnologias da Saúde (Epidemiologia), obteve, na reunião realizada em 11 de Novembro de 2015, parecer favorável da Comissão de Ética.

Com os melhores cumprimentos,

**O Presidente da Comissão de Ética do CAML**

  
Prof. Doutor José Pereira Miguel

**COMISSÃO DE ÉTICA DO CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA (CHLN/FMUL/IMM)**  
Secretariado: Ana Cristina Pimentel Neves e Patrícia Fernandes  
Tel. - 21 780 54 05; Fax - 21 780 56 90  
Av. Professor Egas Moniz  
1649-035 LISBOA

Alameda das Linhas de Torres, 117  
1769-001 LISBOA  
Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 2

www.chln.pt

Anexo VII – Artigo: “Attributable fractions, modifiable risk factors and risk stratification using a risk score for peri-implant pathology”, publicado no Journal of Prosthodontic Research em Janeiro de 2017.

JOURNAL OF PROSTHODONTIC RESEARCH 61 (2017) 43–53



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Journal of Prosthodontic Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jpor](http://www.elsevier.com/locate/jpor)



## Original article

# Attributable fractions, modifiable risk factors and risk stratification using a risk score for peri-implant pathology



Miguel de Araújo Nobre RDH, MSc Epi<sup>a,b,\*</sup>, António Mano Azul MD<sup>c</sup>,  
Evangelista Rocha MD, PhD<sup>a</sup>, Paulo Maló DDS, PhD<sup>b</sup>,  
Francisco Salgado MD, PhD<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Faculty of Medicine, University of Lisbon, Portugal

<sup>b</sup> Malo Clinic Lisbon, Portugal

<sup>c</sup> Integrated Clinic or Oral Medicine, Lisbon, Portugal

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 5 August 2015

Received in revised form

10 March 2016

Accepted 16 March 2016

Available online 29 March 2016

### Keywords:

Dental implants

Risk scores

Pathology

Risk factors

Risk prediction

Peri-implantitis

Peri-implant pathology

## ABSTRACT

**Purpose:** This study aimed to estimate the impact of risk factors for peri-implant pathology, to identify potentially modifiable factors, and to evaluate the accuracy of the risk algorithm, risk scores and risk stratification.

**Methods:** This retrospective case-control study with 1275 patients (255 cases; 1020 controls) retrieved a model according to the predictors: history of Periodontitis, bacterial plaque, bleeding, bone level, lack of passive fit or non-optimal screw joint, metal-ceramic restoration, proximity to other implants/teeth, and smoking habits. Outcome measures were the attributable fraction; the positive and negative likelihood ratios at different disease cut-off points illustrated by the area under the curve statistic.

**Results:** Six predictors may be modified or controlled directly by either the patient or the clinician, accounting for a reduction in up to 95% of the peri-implant pathology cases. The positive and negative likelihood ratios were 9.69 and 0.13, respectively; the area under the curve was 0.96; a risk score was developed, making the complex statistical model useful to clinicians.

**Conclusions:** Based on the results, six predictors for the incidence of peri-implant pathology can be modified to significantly improve the outcome. It was possible to stratify patients per risk category according to the risk score, providing a tool for clinicians to support their decision-making process.

© 2016 Japan Prosthodontic Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

\* Corresponding author at: Faculty of Medicine, University of Lisbon, Avenida Professor Egas Moniz, Edifício Egas Moniz, 1600 Lisboa, Portugal. Tel.: +351 217228100; fax: +351 217 266 965.

E-mail address: [mignobre@gmail.com](mailto:mignobre@gmail.com) (M. de Araújo Nobre).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpor.2016.03.004>

1883-1958/© 2016 Japan Prosthodontic Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Peri-implant pathology represents a group of multifactorial situations that may affect negatively the successful outcome of implant supported restorations: The biological and bio-mechanical factors seem to play a significant role in the pathogenesis of this condition [1]. Peri-implant pathology is currently suggested to be considered as a separate pathological entity from Periodontitis based on the differences of genetic expression [2,3]. Furthermore, current considerations for peri-implant pathology include different theories that waive the purely infection-driven mechanism as the only causal component: Several authors proposed marginal bone loss to be dependent on different mechanisms such as a complication of a dis-balanced foreign body reaction that could be followed by a secondary biofilm-mediated infection [4,5]; or the combination of numerous background factors, including patient characteristics together with poorly constructed implants placed by untrained clinicians [6]. Compromised implants due to peri-implant pathology can manifest different features on the clinical aspect, including inflammatory signs of the soft tissue, marginal bone resorption, probing pocket depths higher than 4 mm, suppuration, bleeding on probing, or hyperplasia [7–10], with these signs occurring alone or in combination, sometimes with absence of symptomatology [11,12]. Other pathological features in compromised implants are related to a traumatic process [13–15] such as a radiographic evidence of periapical or marginal bone destruction (through micro fractures that lead to a bone defect) with absence of inflammation at least in an initial stage [7,16]. These manifestations of peri-implant pathology are not to be mistaken with implant failures, that usually present clinical mobility, inflammatory signs, bleeding on probing, peri-implant pockets over 4 mm, and fibrous encapsulation or radiological bone loss present in its apical third (visible at a radiological level) [17–21].

These potential different features together with the multifactorial origin may represent a challenge for clinicians to correctly diagnose and acknowledge the risk that a patient is for developing peri-implant pathology. Moreover, it is important to disclose the specific impact of each risk factor, especially the risk factors that can be modified or prevented, in order to increase the probability of a good outcome.

The attributable fraction (AF) consists in an epidemiological tool (an impact measure of effect) to attest the percentage of situations that could be prevented if the exposure to the risk factor was eliminated [22]. For peri-implant pathology, the importance of controlling risk factors for the incidence of the condition can be illustrated through the estimation of AF of the cases exposed regarding the risk factors, as some risk factors may be possible to be controlled either by the clinician or the patient, and this way decrease risk.

The existence of risk algorithms for disease modeling assumes an important role in modern Medicine, representing an important tool for clinicians [23] in the diagnosis and decision process, furthermore when risk stratification strategies are included. The evaluation of these models can be performed through the application of a receiver operating

characteristic curve (ROC curve) [24,25] and provides a pure index of accuracy, by demonstrating the limits of a test's ability to discriminate between alternative states of health over the complete spectrum of operating conditions.

The aims of this study were: (1) to estimate the impact for each variable identified as a risk factor for the incidence of peri-implant pathology; (2) to identify factors potentially modifiable by the clinician or the patient; (3) to evaluate the accuracy of the risk algorithm, risk scores and risk group stratification.

## 2. Materials and methods (method of research)

This retrospective case-control study was approved by the National Commission of Data Protection (Portugal) and the Faculty of Medicine-University of Lisbon Ethical Board (Process 2237/09, Authorization 1976/2009). Informed consent was provided by the participants.

### 2.1. Participants, setting and context

The study population consisted of patients over 18 years, of both sexes, rehabilitated with dental implants from the Nobel Biocare system at the Center for Implantology and Fixed Oral Rehabilitation – Malo Clinic Lisbon.

The participants were selected from a defined list of 346 patients with peri-implant pathology and 1417 patients without peri-implant pathology. From these, there were 66 cases and 317 controls excluded due to incomplete or missing records and refusal to participate; 10 cases and 20 controls were included in a pilot study and excluded from the main study, and 15 cases and 60 controls excluded in the analytical phase due to bone level localized on the implants' apical third. The sample where the risk algorithm originated, consisted of 1275 individuals of both genders, with 255 patients with peri-implant pathology (cases) and 1020 patients with healthy peri-implant complex (controls), matched for age (2 years range), gender, and follow-up time of implant placement (2 months range). Peri-implant pathology was defined as the presence of peri-implant pockets  $\geq 5$  mm; bleeding on probing; concurrent presence of vertical bone loss visible in the periapical radiograph compared to the previous evaluation; attachment loss  $\geq 2$  mm compared to the previous evaluation [26–30]. Healthy patients were defined per denial of peri-implant pathology. The unit of analysis was the patient, and in the situation of more than one implant respecting the inclusion criteria, the implant was selected using a random sequence generator from [www.random.org](http://www.random.org). The dental implants inserted in this study were from the Nobel Biocare system (Brånemark system, NobelSpeedy, Nobel Biocare AB, Gothenburg, Sweden).

This study is part of a series of exploratory studies for predictors of peri-implant pathology [26–30]: Patient enrolment took place between January and July 2009, the preliminary inferential studies [26–29] took place between July 2009 and October 2012, and the final multivariable studies between October 2012 and February 2015 with the development and publication of the risk model [30] using conditional logistic

regression. The risk algorithm derived from the conditional logistic regression model was the following:

2.943 (history of Periodontitis) + 1.271 (bacterial plaque) + 2.634 (bone level on the implants' medium third) – 0.191 (smoking habits) + 1.069 (bleeding) + 1.382 (metal ceramic prostheses) – 0.911 (metal-acrylic prostheses) + 0.582 (acrylic-resin prostheses) + 1.771 (lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint) – 0.822 (proximity of other teeth or implants) + 1.460 (bacterial plaque \* proximity of other teeth or implants).

## 2.2. Outcome measures

The primary outcome measure was the estimation of the attributable fraction (AF) for each risk factor when controlled for the presence of other risk factors. The AF illustrated the percentage of cases that could hypothetically be prevented if the exposure to that specific risk factor could be prevented.

The secondary outcome measure was the calculation of the positive and negative likelihood ratios for the model in order to illustrate the estimation of the probability of disease in individual patients at optimum cut-off value (using the ROC curve) [23]. These calculations included the development of a risk score for the individual patient to allow identifying patients in different degrees of risk for the incidence of peri-implant pathology. The practical use of the model was illustrated using 2 real-life clinical situations.

## 2.3. Statistical analysis

The estimation of the attributable fraction of the cases exposed to risk factors for peri-implant pathology was performed through the following equation according to the odds ratio of exposure [22]:

$$AF = \frac{A1+ \cdot OR - 1}{M1+ \cdot OR}$$

where AF = attributable fraction; A1+ = number of disease among exposed subjects; M1+ = number of disease; OR = odds ratio.

Positive (LR+) and negative (LR–) likelihood ratios were calculated according to the sensitivity and specificity values [31] at optimum cut-off value.

ROC curve analysis was performed, with indication of the area under the curve and 95% confidence intervals (95% CI). Agreement or difference between predicted and observed events (calibration) was assessed using the Hosmer-Lemeshow chi-square estimates. The level of significance chosen was 5% ( $\alpha < 0.05$ ).

For presentation and implementation of this model, we developed a score chart based on previously described statistical methods [32–36]: Scores for each predictor were obtained based on the beta coefficient retrieved from the prediction model after bootstrapping based on 1000 bootstrap samples with bias corrected accelerated confidence intervals. Total scores were calculated respectively, applying the following rule: the risk factor which had minimum beta coefficient (acrylic prosthesis: 0.582) was assigned a predict point 1 and the predict points for the other variables were

based on the ratio of beta coefficient of each variable to the minimum beta coefficient variable (acrylic prosthesis) [32].

In order to compare the incidence of peri-implant pathology, the patients were divided into 4 risk groups. No reliable cutoff points for the incidence of peri-implant pathology risk estimation were available in the literature. We therefore chose to apply cutoff points for the 4 risk groups that were multiples of the pre-analysis risk (matching phase; 1 case/4 controls = 20% incidence), specifically at: half the pre-analysis risk (10%), the pre-analysis risk (20%), and twice the pre-analysis risk (40%) [33]. The risk score discrimination was expressed by the C statistic (95%CI) [33].

Statistics were performed using the SPSS version 17 (Statistical Package for Social Sciences, IBM SPSS, Chicago, USA).

## 3. Results (performance)

### 3.1. Sample and cases profile

A sample of 1275 patients was included in this study with an average (standard deviation) age was 55.8 years (10.2), and 62.7% of female patients. The sample had 255 cases with peri-implant pathology and 1020 controls without peri-implant pathology.

Considering the 255 cases with peri-implant pathology, there were 112 different combinations of the models' risk factors. Table 1 outlines the 20 condition profiles responsible for 50% of the cases, each profile sharing at least 4 patients. Peri-implant pathology was present in different combinations, establishing itself as a group of multifactorial situations.

Considering the frequency of predictors, higher frequencies were registered for the cases relative to controls for the variables history of Periodontitis, smoking habits, lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint, bone level, bacterial plaque, bleeding, metal-ceramic prosthesis, acrylic-resin prosthesis, and the interaction between bacterial plaque and proximity of other teeth or implants; on the other hand, higher frequencies were registered for the controls compared to cases for the variable proximity of the implant to other teeth and implants (Table 2).

### 3.2. Outcome measures

#### 3.2.1. Attributable fraction (AF)

The AF for the variables included in the risk algorithm is presented in Table 3. The variable with a higher AF was history of Periodontitis (0.74), followed by bone level in the implants' middle 1/3 (0.31), bacterial plaque (0.31), metal-ceramic material used in the restoration (0.26), bleeding (0.18), the interaction between bacterial plaque and proximity of other implants or teeth (0.15), and lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint (0.05).

#### 3.2.2. LR+, LR–, ROC curve, and risk groups

At the optimum cut-off value, the LR+ was 9.69, while the LR– was 0.13 (Table 4).

The ROC curve for the regression model with all possible cutoff points is presented in Fig. 1. The model had an area

**Table 1 – Twenty different cases profiles according to the presence or absence of risk factors for peri-implant pathology retrieved from the multivariable logistic regression model.**

Profile	History or Periodontitis	Type of material used in the prosthesis	Lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint	Bacterial plaque	Bleeding	Bone level according to implants' third	Proximity of other teeth or implants	Smoking habits	Interaction bacterial plaque * proximity of other implants/teeth	Number of cases
1	Presence	Metal-ceramic	Absence	Absence	Absence	Coronal	Absence	No	Absence	14
2	Presence	Metal-ceramic	Absence	Absence	Absence	Middle	Presence	No	Absence	9
3	Presence	Metal-ceramic	Absence	Absence	Absence	Coronal	Presence	No	Absence	9
4	Presence	Metal-ceramic	Absence	Absence	Absence	Coronal	Absence	Yes	Absence	8
5	Presence	Metal-ceramic	Absence	Absence	Absence	Middle	Presence	Yes	Absence	7
6	Absence	Acrylic-resin	Absence	Absence	Absence	Coronal	Absence	No	Absence	7
7	Presence	Metal-ceramic	Absence	Presence	Presence	Coronal	Presence	No	Presence	6
8	Presence	Metal-ceramic	Absence	Presence	Absence	Coronal	Presence	No	Presence	6
9	Presence	Metal-ceramic	Absence	Presence	Presence	Coronal	Absence	No	Absence	6
10	Presence	Metal-ceramic	Absence	Absence	Presence	Coronal	Presence	No	Absence	5
11	Absence	Acrylic-resin	Absence	Absence	Absence	Middle	Absence	No	Absence	5
12	Presence	Metal-ceramic	Absence	Presence	Absence	Coronal	Absence	Yes	Absence	5
13	Presence	Acrylic-resin	Absence	Absence	Absence	Coronal	Absence	No	Absence	5
14	Presence	Acrylic-resin	Absence	Absence	Absence	Coronal	Absence	Yes	Absence	5
15	Presence	Metal-ceramic	Absence	Absence	Absence	Coronal	Presence	Yes	Absence	4
16	Presence	Acrylic-resin	Absence	Presence	Absence	Middle	Absence	Yes	Absence	4
17	Presence	Metal-ceramic	Absence	Presence	Presence	Coronal	Absence	Yes	Absence	4
18	Presence	Metal-ceramic	Absence	Presence	Absence	Coronal	Absence	No	Absence	4
19	Presence	Acrylic-resin	Absence	Presence	Presence	Coronal	Absence	No	Absence	4
20	Presence	Acrylic-resin	Absence	Presence	Presence	Coronal	Absence	Yes	Absence	4

under the curve equal to 0.96 95% CI: [0.95, 0.98] ( $p < 0.001$ ). The optimum cut-off point (Table 3) for the model was 31%.

Patients were divided into 4 risk groups based on multiples of the pre-analysis risk (20%): low risk (less than half the pre-analysis risk); moderate risk (half to less than one times the pre-analysis risk); high risk (one to less than 2 times the pre-analysis risk); and very high risk (twice or more times the pre-analysis risk). The observed incidence of peri-implant pathology in the low-, moderate-, high-, and very-high-risk groups was 2%, 12%, 38% and 86%, respectively; with a risk score discrimination (95% CI) of 0.844 (0.806; 0.883) (Table 5).

### 3.3. Model illustration

Two real-life clinical situations were used to demonstrate the practical use of the risk score (Figs. 2-5). Case 1: A 63 year-old male non-smoker patient, with a history of Periodontitis, partially rehabilitated in March 2005 with 2 implants (positions #14, #16) in immediate function; overcame the osseointegration period uneventfully, and had clinical maintenance appointments with a 6 months recall regimen. Peri-implant pathology was diagnosed after three years of function, on implant #14 (Fig. 2). On April 2006 (one year of follow-up; two years before diagnosis), the patient was on the very-high-risk category (Fig. 3), a situation that remained unchanged in October of 2006. On April 2007, the patients' oral hygiene improved with absence of bacterial plaque and bleeding, and the patients' risk decreased to a high-risk category (Fig. 3). On October 2007 (6 months before diagnosis) the patient's oral hygiene decreased to the levels of the previous year and the patients' risk again increased to a very-high-risk category; the condition was diagnosed 6 months later.

A second patient, a 59 year-old male non-smoker patient, was partially rehabilitated in May 2001 with 2 implants (positions #11, #21) in immediate function, overcame the osseointegration period uneventfully, and had clinical maintenance appointments with a 6 months recall regimen. Peri-implant pathology was diagnosed after 6 years and 8 months of function, on implant #21 (Fig. 4). During the first 4 years of function, the patient was on a high-risk category (Fig. 5). In 2006, bleeding was registered around the implants and the patients' risk increased to a very-high-risk category (Fig. 5). On February 2007 (11 months before diagnosis) the clinical signs were maintained, together with an abutment screw loosening registered in implant #21, which increased even more the patients' risk score (Fig. 5). On January 2008, peri-implant pathology was diagnosed (patient asymptomatic), with a re-incidence of the abutment screw loosening.

## 4. Discussion

This study evaluated the impact of risk factors retrieved from a risk algorithm through the attributable fraction and developed a risk score that enabled risk stratification to predict peri-implant pathology.

The attributable fraction estimates in the exposed cases allowed quantifying the impact that the absence of exposure to the predictors would have on the incidence of peri-implant pathology. However, these estimates should be interpreted with caution since first, it assumes that there are no bias (nevertheless the potential bias on a case-control study if the outcome is not rare), and second, that the removal of exposure to a risk factor for peri-implant pathology would not affect the

**Table 2 – Patients’ characteristics concerning risk factors vs. presence of peri-implant pathology; odds ratio and beta coefficient retrieved from the multivariable model after bootstrap validation; and risk score points.**

Risk factor	Peri-implant pathology		p-Value at bivariate level	Multivariable odds ratio [95% confidence intervals] after bootstrap validation	Multivariable $\beta$ coefficient after bootstrap validation	Risk score points <sup>a</sup>
	Yes (n = 270)	No (n = 1080)				
Smoking habits				1.0 (Reference)		
Non-smoker	160 (62.7%)	778 (76.3%)				
Smoker	95 (37.3%)	242 (23.7%)	<0.001	0.83 [0.82; 0.84]	-0.191	0
History of Periodontitis						
No	57 (21.1%)	883 (86.6%)		1.0 (Reference)		
Yes	198 (78.9%)	137 (13.4%)	<0.001	18.98 [18.75; 19.21]	2.943	5
Proximity of the implant to other teeth and implants						
Edentulous	140 (54.9%)	352 (34.5%)		1.0 (Reference)		
Adjacent implants or teeth present	115 (45.1%)	668 (65.5%)	<0.001	0.44 [0.43; 0.45]	-0.822	-1
Type of material used in the restoration						
Ceramic	31 (12.2%)	445 (43.6%)		1.0 (Reference)		
Metal-ceramic	130 (51.0%)	227 (22.3%)	<0.001	3.98 [3.91; 4.05]	1.382	2
Metal-acrylic	16 (6.3%)	107 (10.5%)		0.40 [0.39; 0.41]	-0.911	-2
Acrylic	78 (30.6%)	241 (23.6%)		1.79 [1.76; 1.82]	0.582	1
Lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint						
No	241 (94.5%)	1006 (98.6%)		1.0 (Reference)		
Yes	14 (5.5%)	14 (1.4%)	<0.001	5.87 [5.71; 6.04]	1.771	3
Bacterial plaque						
Absent	147 (57.6%)	953 (93.4%)		1.0 (Reference)		
Present	108 (42.4%)	67 (6.6%)	<0.001	3.57 [3.50; 3.63]	1.271	2
Bleeding						
Absent	178 (69.8%)	953 (93.4%)		1.0 (Reference)		
Present	77 (30.2%)	67 (6.6%)	<0.001	2.91 [2.87; 2.96]	1.069	2
Bone level						
Implants’ coronal third	172 (67.5%)	966 (89.3%)		1.0 (Reference)		
Implants’ medium third	83 (32.5%)	54 (5.3%)	<0.001	13.93 [13.71; 14.16]	2.634	5
Interaction between presence of bacterial plaque and proximity of the implant to other teeth and implants	-	-	-	4.31 [4.20; 4.42]	1.460	3

<sup>a</sup> Risk score points were obtained by dividing the  $\beta$  coefficient of each risk factor by the base regression coefficient (the risk factor with the smallest regression coefficient: acrylic prosthesis). Example: History of Periodontitis risk score = History of Periodontitis  $\beta$  coefficient/acrylic prosthesis  $\beta$  coefficient  $\Leftrightarrow$  2.943/0.582 = 5 points.

**Table 3 – Estimation of the attributable fraction of peri-implant pathology related to the risk factors. The attributable fraction represents the potential percentage of cases reduced if the exposure to a risk factor was suppressed.**

Risk factors	Risk factor frequency in cases	Risk factor frequency in controls	A1+/M1+	Odds ratio	Attributable fraction (A1 +/M1 +)(OR - 1/OR)
History of Periodontitis	198	137	0.78	18.98	0.74
Lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint	14	14	0.06	5.87	0.05
Bacterial plaque	108	67	0.42	3.57	0.31
Bone level in implants’ middle third	85	141	0.32	13.93	0.31
Bleeding	70	71	0.26	2.91	0.18
Type of material used in the restoration (metal-ceramic)	87	159	0.32	3.98	0.26
Interaction bacterial plaque x proximity of other teeth/implants	49	24	0.18	4.31	0.15

A1+: number of disease among exposed subjects; M1+: number of disease = 255; OR: odds ratio. Calculation support using bacterial plaque as example: A1+/M1+ is obtained by dividing the risk factor frequency in cases (A1+ = 108) by the number of disease in the sample (M1+ = 255)  $\Leftrightarrow$  A1+/M1+ = 108/255 = 0.42; the bacterial plaque OR = 3.57, then OR-1/OR = (3.57 - 1)/3.57 = 0.72; Therefore, (A1+/M1+)(OR - 1/OR)  $\Leftrightarrow$  (0.42)(0.72) = 0.31  $\Leftrightarrow$  31% of the cases that could have been prevented if the exposure to bacterial plaque was suppressed.

other competitor risk factors [22]: for example, part of the number of patients with bleeding could be directly affected by the exposure to bacterial plaque. From the risk factors for the incidence of peri-implant pathology included in the risk

model, there are several exogenous factors that are possible to control either by the patient or the clinician. From the point of view of the patient, the effects of bacterial plaque, either independently or in combination with the proximity of the

**Table 4 – Calculation of the positive and negative likelihood ratios according to the sensitivity and specificity of the model at the optimum cut-off value.**

	Optimum cut-off value	Sensitivity (S)	Specificity (Sp)	Balanced accuracy [(S + Sp)/2]	Likelihood ratio+ [S/(1 - Sp)]	Likelihood ratio- [(1 - S)/Sp] <sup>a</sup>
Model	0.31	0.882	0.909	0.896	9.69	0.13

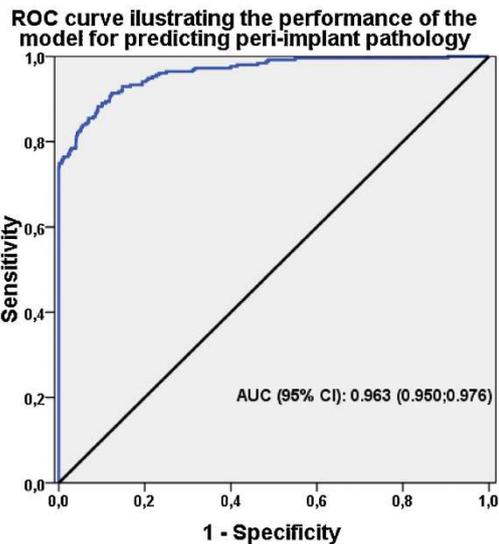
Model components: History of periodontitis; bacterial plaque, bone level in the implants' middle third, smoking habits, bleeding, type of material used for restoration, lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint, proximity of other teeth or implants, Interaction: bacterial plaque and proximity of other teeth or implants.

<sup>a</sup> In order to assess the number of times a patient without peri-implant pathology would score negative in the model compared to a patient with peri-implant pathology, the mathematical fraction should be 1/LR-. For example at the optimum cut-off value, 1/LR-  $\leftrightarrow$  1/0.13 = 7.69.

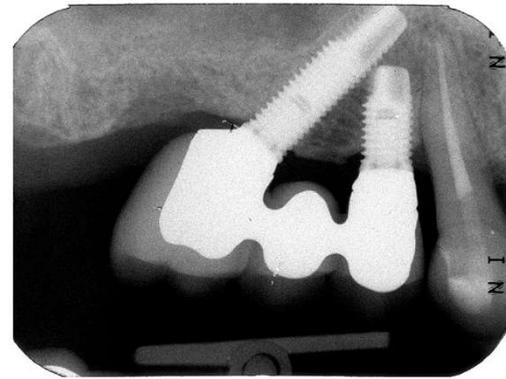
**Table 5 – Observed incidence of peri-implant pathology in the 4 risk categories.**

Risk score (sum of points)	Risk group and predicted probability estimated from the risk score	Within group incidence of peri-implant pathology	Observed incidence of peri-implant pathology
<2	<10% - low risk (<0.5 pre-analysis risk)	16/725 = 2.2%	16/1275 = 1.3%
2-4	10-20% - moderate risk (0.5 to <1 times pre-analysis risk)	22/192 = 11.5%	22/1275 = 1.7%
5-7	20-40% - high risk (1 to <2 times pre-analysis risk)	71/1189 = 37.6%	71/1275 = 5.6%
>7	>40% - very high risk ( $\geq$ 2 times pre-analysis risk)	146/169 = 86.4%	146/1275 = 11.5%

C-statistic = 0.844 (0.806; 0.883),  $p < 0.001$ .

**Fig. 1 – Receiver operating characteristic curve illustrating the performance of the risk algorithm.**

implant to other teeth or implants (that can act as a reservoir of bacteria) [37] and the effect of bleeding, are potentially modifiable at least to some extent through a daily and effective oral hygiene in order to prevent the formation of Bacterial plaque [1,38-40] and consequently bleeding (a clinical manifestation of an ongoing inflammatory reaction on the peri-implant complex) [38,39]. The attributable fraction of peri-implant pathology accounts for 31%, 15%, and 18% for the risk factors Bacterial Plaque, the interaction Bacterial Plaque \* Proximity of the implant to teeth and other implants, and bleeding, respectively. Smoking is another factor that is

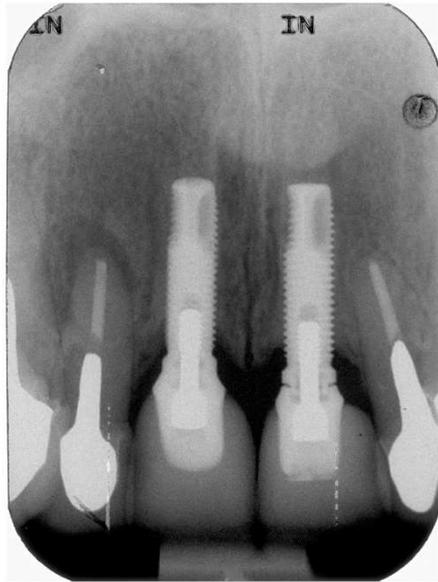
**Fig. 2 – Periapical radiograph of patient one at diagnosis, demonstrating bone loss in implant #14, with marginal bone level located on the 3rd implant thread.**

modifiable by the patient, given its potential to negatively affect the implants' failure rate, the risk of post-operative infections and marginal bone loss [41]. From the point of view of the clinician, the factors related to the lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint, and the type of material used in the restoration are both potentially modifiable. The lack of prosthetic fit relates to an error in the manufacture of the prosthesis, either clinical, laboratorial, or both. The use of computer assisted designed/computer assisted manufacture technologies (CAD/CAM) should allow a more uniform passive fit to the prosthesis [42,43]. The non-optimal screw joint, translated to a loosening of prosthetic components is one of the possible signs of occlusal overloading [15], the primary cause of biomechanical implant complications, positively associated with bruxism [43]. Its management/prevention includes a control of the patients' occlusion by the clinician

**Risk of peri-implant pathology**

Date of rehabilitation	~1 year of follow-up. Time to event: ~2 years	Date of diagnosis
19-03-2005	19-04-2006	14-02-2008
		<b>Presence or absence</b>
<b>Predictors</b>	<b>of predictors</b>	<b>Score points</b>
History of Periodontitis	1	5
Proximity of other teeth or implants	1	-1
Metal-ceramic prosthesis	1	2
Metal-acrylic prosthesis	0	0
Acrylic-resin prosthesis	0	0
Lack of passive fit or non-optimal screw joint	0	0
Bacterial plaque	1	2
Bleeding	0	0
Interaction bacterial plaque and proximity of other teeth or implants	1	3
Bone level localized on the implants' medium third?	0	0
Smoking habits	0	0
<b>Total score</b>		<b>11</b>
<b>Risk of peri-implant pathology</b>		<b>Very high risk</b>
Date of rehabilitation	~2 years of follow-up. Time to event: ~1 year	Date of diagnosis
19-03-2005	18-04-2007	14-02-2008
		<b>Presence or absence</b>
<b>Predictors</b>	<b>of predictors</b>	<b>Score points</b>
History of Periodontitis	1	5
Proximity of other teeth or implants	1	-1
Metal-ceramic prosthesis	1	2
Metal-acrylic prosthesis	0	0
Acrylic-resin prosthesis	0	0
Lack of passive fit or non-optimal screw joint	0	0
Bacterial plaque	0	0
Bleeding	0	0
Interaction bacterial plaque and proximity of other teeth or implants	0	0
Bone level localized on the implants' medium third?	0	0
Smoking habits	0	0
<b>Total score</b>		<b>6</b>
<b>Risk of peri-implant pathology</b>		<b>High risk</b>
Date of rehabilitation	2.5 years of follow-up. Time to event: 6 months	Date of diagnosis
19-03-2005	17-10-2007	14-02-2008
		<b>Presence or absence</b>
<b>Predictors</b>	<b>of predictors</b>	<b>Score points</b>
History of Periodontitis	1	5
Proximity of other teeth or implants	1	-1
Metal-ceramic prosthesis	1	2
Metal-acrylic prosthesis	0	0
Acrylic-resin prosthesis	0	0
Lack of passive fit or non-optimal screw joint	0	0
Bacterial plaque	1	2
Bleeding	0	0
Interaction bacterial plaque and proximity of other teeth or implants	1	3
Bone level localized on the implants' medium third?	0	0
Smoking habits	0	0
<b>Total score</b>		<b>11</b>
<b>Risk of peri-implant pathology</b>		<b>Very high risk</b>

Fig. 3 – Risk scores for patient one, at 1-, 2- and 2.5-years of follow-up, with corresponding level of risk for the incidence of peri-implant pathology. The figure also indicates the date of rehabilitation, the time of follow-up and time to event (considered the diagnosis of peri-implant pathology).



**Fig. 4 – Periapical radiograph of patient two at disease diagnosis, demonstrating bone loss in the anterior implants, together with an abutment screw loosening in implant #21.**

[15]. The type of material used in the restoration can be controlled on the basis of a tradeoff between the material surface roughness, with the ceramic presenting a smoother surface compared to acrylic resin, potentially reducing the probability of bacterial plaque accumulation; and the capacity of reducing the concentration of occlusal stress, with acrylic-resin biomechanically more favorable [44,45]. A retrospective study [46] to identify the type, frequency and risk factors for the occurrence of complications in dental implants, reported that of three risk factors discovered (smoking, surgical technique and reconstruction procedures) at least two can be modified by the clinician, allowing to positively influence the outcome of the rehabilitation and increasing the odds for success. Applying the estimated attributable fraction for peri-implant pathology, potential reductions of 26% and 5% could be reached when eliminating the exposure to metal-ceramic prosthesis and to lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint, respectively, accounting for an overall maximum of 31% potential reduction in disease incidence.

The risk factors history of Periodontitis and bone level, with an attributable fraction of 74% and 31% respectively, are likely to be modified only as an academic hypothesis, given that completely removing the exposure to history of Periodontitis would represent a decrease in the number of patients rehabilitated with dental implants in a first place, since natural teeth would still be present and in function; on the other hand, the removal of exposure to the variable bone level could be hypothesized by narrowing the inclusion criteria for rehabilitation with dental implants. This would mean not inserting implants in the presence of more challenging

conditions such as extremely atrophic jaws, dehiscences or fenestrations that would translate in an implant inserted in low bone quantity. In this clinical scenario, implants would be inserted virtually only in residual bone which would imply a much smaller treatment scope in the population, but a decrease in the probability of complications. The inclusion of the variable bone level as a risk factor may be subject of discussion and justifies further explanation as it is imperative to discriminate between bone level and bone loss: Bone level symbolizes an end result, defined by the amount of implant surface covered by bone. Lower bone levels can be the product of bone loss (for example the product of peri-implant pathology) or influenced by different situations such as bone quantity or quality at implant insertion, implant length, or by physiological marginal bone resorption in the course of follow-up, none of the latter related to peri-implant pathology [47]. Furthermore, it is important to point out that bone levels were registered in the absence of peri-implant pathology at clinical appointments that preceded the reference date for cases and controls [30], in situations of stability derived from non-pathological events, and therefore enabling the use of this variable as a potential risk factor from a causality point of view.

It is clear that although peri-implant pathology constitutes a group of multifactorial situations as established in the model and case profiling of our study, there are several factors that could potentially be modified either through a good planning or an effective control, and this way reducing the incidence or at least the severity of disease, increasing the likelihood of a successful implant supported rehabilitation. Both Moy et al. [48] and Chuang et al. [49] when dealing with the risk factors for implant failure, stressed the importance of anticipating outcomes/controlling risk factors as an essential part of risk management in implant practice, allowing clinicians to take informed decisions and refine the treatment plan to enhance outcomes.

The comparison of the attributable fraction results inferred from this model with the results of the bivariate analysis studies [26-29] revealed an average overestimation of the attributable fraction of the risk factors of about 46% in the bivariate analysis studies: History of Periodontitis was overestimated in about 20% [27], bacterial plaque, bone level, metal-ceramic prosthesis, and the interaction between bacterial plaque and proximity of other implants or teeth were overestimated in about 50% [26,28,29], bleeding was overestimated in about 60% [28]. These differences can be explained by the control for the presence of other variables of interest/confounders (such as smoking and bacterial plaque) in the risk model using a conditional logistic regression analysis [50] in addition to matching, which provided a risk model that yielded more realistic results. The variable smoking habits was included in the regression model (and corresponding risk score) in the pre-analysis step and maintained after the analytical step, despite the significant effect in the bivariate analysis (OR = 2.0), and the non-significant effect in the multivariable analysis. The reason for this inclusion was due to its potential role as a risk factor and/or strong confounding factor in association with history of periodontitis [51] (smoking habits correlating with both peri-implant pathology and history of periodontitis). The literature

**Risk of peri-implant pathology**

Date of rehabilitation	~1 year of follow-up. Time to event: ~2 years	Date of diagnosis
09-05-2001 to 27-08-2003	2003 to 22-09-2005- 6 months recall regimen	28-01-2008
<b>Predictors</b>		
	Presence or absence of predictors	Score points
History of Periodontitis	0	0
Proximity of other teeth or implants	1	-1
Metal-ceramic prosthesis	1	2
Metal-acrylic prosthesis	0	0
Acrylic-resin prosthesis	0	0
Lack of passive fit or non-optimal screw joint	0	0
Bacterial plaque	1	2
Bleeding	0	0
Interaction bacterial plaque and proximity of other teeth or implants	1	3
Bone level localized on the implants' medium third?	0	0
Smoking habits	0	0
<b>Total score</b>		<b>6</b>
Risk of peri-implant pathology		High risk
<b>Predictors</b>		
	Presence or absence of predictors	Score points
History of Periodontitis	0	0
Proximity of other teeth or implants	1	-1
Metal-ceramic prosthesis	1	2
Metal-acrylic prosthesis	0	0
Acrylic-resin prosthesis	0	0
Lack of passive fit or non-optimal screw joint	0	0
Bacterial plaque	1	2
Bleeding	1	2
Interaction bacterial plaque and proximity of other teeth or implants	1	3
Bone level localized on the implants' medium third?	0	0
Smoking habits	0	0
<b>Total score</b>		<b>8</b>
Risk of peri-implant pathology		Very high risk
<b>Predictors</b>		
	Presence or absence of predictors	Score points
History of Periodontitis	0	0
Proximity of other teeth or implants	1	-1
Metal-ceramic prosthesis	1	2
Metal-acrylic prosthesis	0	0
Acrylic-resin prosthesis	0	0
Lack of passive fit or non-optimal screw joint	1	3
Bacterial plaque	1	2
Bleeding	1	2
Interaction bacterial plaque and proximity of other teeth or implants	1	3
Bone level localized on the implants' medium third?	0	0
Smoking habits	0	0
<b>Total score</b>		<b>11</b>
Risk of peri-implant pathology		Very high risk

**Fig. 5 – Risk score for patient two during the first 4 years of follow-up, between 4 years 9 months and 5 years 3 months of follow-up, and at 5 years and 9 months of follow-up, with corresponding level of risk for the incidence of peri-implant pathology. The figure also indicates the date of rehabilitation, the time of follow-up and time to event (considered the diagnosis of peri-implant pathology).**

demonstrates both these potential roles for smoking habits as a potential risk factor for implant failure and marginal bone loss [41]; and for peri-implant pathology, where in a meta-analysis, a two-fold increase in the risk ratio of peri-implant pathology was estimated when considering the implant-based

meta-analysis, while a non-significant risk ratio was estimated when considering the patient-based meta-analysis [52].

Clinically, likelihood ratios provide a summary of how many times patients with the condition were more or less likely to have that particular result than patients without the

condition [31]. Considering the LR+ of the model at a 31% cutoff point, a patient with peri-implant pathology was almost ten times more likely to have a positive test compared to a patient without peri-implant pathology; while considering the LR–, patients without peri-implant pathology were almost 8 times (1/0.13) more likely to have a negative test than individuals with peri-implant pathology. Illustrating these results, the ROC curve of the risk algorithm rendered an area under the curve between  $0.9 \leq \text{ROC} < 1.0$ , a situation that could be considered as potentially achieving an excellent accuracy [53].

Risk scores can be very helpful for both patients and clinicians. The advantages of the points system were previously exposed for a different condition, nevertheless retaining their validity and application for peri-implant pathology [34]. Risk scores can be used for motivating patients to change risk factors so as to reduce their peri-implant pathology risk. Considering the clinicians, the risk score is an approach for making complex statistical models useful, simplifying the assessment of the multi-factorial nature of peri-implant pathology and also the incorporation into clinical practice. It represents an effort to make available a tool for clinicians to aid in their decision-making process regarding treatment and to assist them in motivating patients toward healthy behaviors.

The limitations of this study included the type of longitudinal evaluation (retrospective), the study design (case–control study), which allows only an estimation of the relative risk in the population; the study conduction in a single center; and one implant system, which implies that the extrapolation of results should be made with caution. Also the number of cases included did not allow to apply analytical methods in sub samples which would have contributed to a higher internal validity, or to discriminate by age and gender. Larger studies with heterogeneous populations and prospective design are needed in the future to further refine the model or create new models with increased external validity.

## 5. Conclusions

Considering the results, avoiding exposure to modifiable risk factors such as bacterial plaque and bleeding (by the patient), and lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint and metal-ceramic prosthesis (by the clinician), can account for a potential reduction in the incidence of peri-implant pathology of up to 72% and 31%, respectively, with significant impact in public health gains. It was possible to stratify risk into 4 groups (low, moderate, high and very-high risk) with good discrimination, based on the risk algorithm for predicting peri-implant pathology.

## Conflict of interest

This study was supported by Grant No. 2012-1126 from Nobel Biocare Services AG. The study sponsor had no involvement in any part of the study.

Professor Maló is currently a consultant for Nobel Biocare AB.

The remaining authors declare no conflict of interest.

## Acknowledgements

The authors would like to acknowledge all the help with data collection and management of the Clinical Team at Malo Clinic and Mr. Sandro Catarino.

## REFERENCES

- [1] Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: treatment of peri-implantitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD004970. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004970.pub5>.
- [2] Becker ST, Beck-Broichsitter BE, Graetz C, Dorfer CE, Wiltfang J, Hasler R. Peri-implantitis versus periodontitis: functional differences indicated by transcriptome profiling. *Clin Implant Dent Relat Res* 2014;16:401–11.
- [3] Carcuac O, Berghlundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontal lesions. *J Dent Res* 2014;93:1083–8.
- [4] Albrektsson T, Dahlin C, Jemt T, Sennnerby L, Turri A, Wenneberg A. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clin Implant Dent Relat Res* 2014;16:155–65.
- [5] Trindade R, Albrektsson T, Tengvall P, Wenneberg A. Foreign body reaction to biomaterials: on mechanisms for buildup and breakdown of osseointegration. *Clin Implant Dent Relat Res* 2014. <http://dx.doi.org/10.1111/cid.12274>.
- [6] Qian J, Wenneberg A, Albrektsson T. Reasons for marginal bone loss around oral implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012;14:792–807.
- [7] Piatelli A, Scarano A, Piatelli M. Histologic observations on 230 retrieved dental implants: 8 years' experience (1989–1996). *J Periodontol* 1998;69:178–84.
- [8] Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol* 2008;35:292–304.
- [9] Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol* 2000 2010;53:167–81.
- [10] Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Implants Res* 2012;23:182–90.
- [11] Mombelli A, Lang NP. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontol* 2000 1998;17:63–76.
- [12] Mombelli A. Prevention and therapy of peri-implant infections. In: Lang NP, Lindhe J, editors. *Proceedings of the 3rd European workshop on periodontology*. London, United Kingdom: Quintessence Publishing; 1998. p. 281–99.
- [13] Meffert RM. Research in implantology at Louisiana State University School of Dentistry. *Int J Oral Implantol* 1990;6:15–21.
- [14] Ayanco L, Sheridan PJ. Development and treatment of retrograde peri-implantitis involving a site with a history of failed endodontic and apicoectomy procedures: a series of reports. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:412–7.
- [15] Fu JH, Hsu YT, Wang HL. Identifying occlusal overload and how to deal with it to avoid marginal bone loss around implants. *Eur J Oral Implantol* 2012;5:S91–103.
- [16] Uribe R, Penarrocha M, Sanchis JM, Garcia O. Marginal periimplantitis due to occlusal overload. A case report. *Med Oral* 2004;9:160–2. 159–60.
- [17] Zablotsky MH. A retrospective analysis of the management of ailing and failing endosseous dental implants. *Implant Dent* 1998;7:185–91.

- [18] El Askary AS, Meffert RM, Griffin T. Why do dental implants fail? Part I. *Implant Dent* 1999;8:173–85.
- [19] Ashley ET, Covington LL, Bishop BG, Breault LG. Ailing and failing endosseous dental implants: a literature review. *J Contemp Dent Pract* 2003;4:35–50.
- [20] Tabanella G, Nowzari H, Slots J. Clinical and microbiological determinants of ailing dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2009;11:24–36.
- [21] Sakka S, Coulthard P. Implant failure: etiology and complications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:e42–4.
- [22] Rothman KJ, Greenland S, Poole C, Lash TJ. Causation and causal inference. In: Rothman KJ, Greenland S, editors. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 6–20.
- [23] Zweig MH, Campbell G. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993;39:561–77.
- [24] Lusted LB. Decision making studies in patient management. *N Engl J Med* 1971;284:416–24.
- [25] Lusted LB. Signal detectability and medical decision-making. *Science* 1971;171:1217–9.
- [26] De Araújo Nobre MA, Maló P. The influence of rehabilitation characteristics in the incidence of peri-implant pathology: a case-control study. *J Prosthodont* 2014;23:21–30. <http://dx.doi.org/10.1111/jopr.12114>.
- [27] De Araújo Nobre M, Maló P, Antunes E. Influence of systemic conditions on the incidence of periimplant pathology: a case-control study. *Implant Dent* 2014;23:305–10. <http://dx.doi.org/10.1097/ID.0000000000000071>.
- [28] De Araújo Nobre M, Maló PS, Oliveira SH. Associations of clinical characteristics and interval between maintenance visits with peri-implant pathology. *J Oral Sci* 2014;56:143–50.
- [29] Nobre De AM, Maló PS, Oliveira SH. The influence of implant location and position characteristics on peri-implant pathology. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 2014;22:125–9.
- [30] De Araújo Nobre M, Rocha E, Mano Azul A, Maló P. Risk factors for peri-implant pathology. *Eur J Oral Sci* 2015;123:131–9.
- [31] Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatr* 2007;96:487–91.
- [32] Kobayashi D, Takahashi O, Ueda T, Deshpande GA, Arioka H, Fukui T. Risk factors for adverse reactions from contrast agents for computed tomography. *BMC Med Inform Decis Mak* 2013;13. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6947-13-18>.
- [33] Van Lammeren GW, Catanzariti LM, Peelen LM, De Vries JP, De Kleijn DP, Moll FL, et al. Clinical prediction rule to estimate the absolute 3-year risk of major cardiovascular events after carotid endarterectomy. *Stroke* 2012;43:1273–8.
- [34] Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino Sr RB. Presentation of multivariate data for clinical use: the Framingham Study risk score functions. *Stat Med* 2004;23:1631–60.
- [35] Mrdovic I, Savic L, Krljanac G, Asanin M, Lasica R, Djuricic N, et al. Simple risk algorithm to predict serious bleeding in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: RISK-PCI bleeding score. *Circ J* 2013;77:1719–27.
- [36] Hermesen ED, Zapapas MK, Maiefski M, Rupp ME, Freifeld AG, Kalil AC. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. *Crit Care* 2011;15:R198. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10366>.
- [37] Quirynen M, De Soete M, Van Steenberghe D. Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:1–19.
- [38] Shibli JA, Melo L, Ferrari DS, Figueiredo LC, Favari M, Feres M. Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:975–82.
- [39] De Araújo Nobre M, Carvalho R, Maló P. Non-surgical treatment of peri-implant pockets: an exploratory study comparing 0.2% chlorhexidine and 0.8% hyaluronic acid. *Can J Dent Hygiene* 2009;43:25–30.
- [40] Serino G, Strom C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:169–74.
- [41] Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Smoking and dental implants: a systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2015;43:487–98.
- [42] Maló P, De Araújo Nobre M, Borges J, Almeida R. Retrievable metal ceramic implant-supported fixed prostheses with milled titanium frameworks and all-ceramic crowns: retrospective clinical study with up to 10 years of follow-up. *J Prosthodont* 2012;21:256–64.
- [43] Hsu YT, Fu JH, Al-Hezaimi K, Wang HL. Biomechanical implant treatment complications: a systematic review of clinical studies of implants with at least 1 year of functional loading. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2012;27:894–904.
- [44] Gracis SE, Nichols JJ, Chalupnik JD, Yuodelis RA. Shock-absorbing behaviour of five restorative materials used on implants. *Int J Prosthodont* 1991;4:282–91.
- [45] Bollen CM, Lambrechts P, Quirynen M. Comparison of surface roughness of oral hard materials to the threshold surface roughness for bacterial plaque retention: a review of the literature. *Dent Mater* 1997;13:258–69.
- [46] McDermott NE, Chuang SK, Woo VV, Dodson TB. Complications of dental implants: identification, frequency, and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:848–55.
- [47] Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1986;1:11–25.
- [48] Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20:569–77.
- [49] Chuang SK, Wei LJ, Douglass CW, Dodson TB. Risk factors for dental implant failure: a strategy for the analysis of clustered failure-time observations. *J Dent Res* 2002;81:572–7.
- [50] Hennekens CH, Buring JE. In: Mayrent SL, editor. *Epidemiology in medicine*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1987. p. 272–326.
- [51] Renvert S, Persson GR. Periodontitis as a potential risk factor for peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2009;36:S9–14.
- [52] Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Smoking and the risk of peri-implantitis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2014;26:e62–7.
- [53] Sarkar S, Midi H. Importance of assessing the model adequacy of binary logistic regression. *J Appl Sci* 2010;10:479–86.

Anexo VIII – Artigo: “A peri-implant disease risk score for patients with dental implants: Validation and the influence of the interval between maintenance appointments”, publicado no Journal of Clinical Medicine em Fevereiro de 2019.

Article

## A Peri-Implant Disease Risk Score for Patients with Dental Implants: Validation and the Influence of the Interval between Maintenance Appointments

Miguel de Araújo Nobre <sup>1,2,\*</sup> , Francisco Salvado <sup>1</sup>, Paulo Nogueira <sup>3</sup>, Evangelista Rocha <sup>3</sup>, Peter Ilg <sup>4</sup> and Paulo Maló <sup>5</sup>

<sup>1</sup> University Clinic of Stomatology, Faculty of Medicine, University of Lisbon, 1649-028 Lisbon, Portugal; fjsalvado2002@yahoo.com

<sup>2</sup> Research and Development Department, Maló Clinic, 1600-042 Lisbon, Portugal

<sup>3</sup> Institute of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, University of Lisbon, 1649-028 Lisboa, Portugal; pnogueira16@gmail.com (P.N.); evangelistarocha@hotmail.com (E.R.)

<sup>4</sup> Oromaxillofacial Surgery, University of Campinas, São Paulo 13083-970, Brasil; jpilg@uol.com.br

<sup>5</sup> Implantology Department, Maló Clinic, 1600-042 Lisbon, Portugal; research@maloclinics.com

\* Correspondence: mignobre@gmail.com; Tel.: +351-217-228-100

Received: 21 January 2019; Accepted: 13 February 2019; Published: 17 February 2019



**Abstract:** Background: There is a need for tools that provide prediction of peri-implant disease. The purpose of this study was to validate a risk score for peri-implant disease and to assess the influence of the recall regimen in disease incidence based on a five-year retrospective cohort. Methods: Three hundred and fifty-three patients with 1238 implants were observed. A risk score was calculated from eight predictors and risk groups were established. Relative risk (RR) was estimated using logistic regression, and the c-statistic was calculated. The effect/impact of the recall regimen ( $\leq$  six months;  $>$  six months) on the incidence of peri-implant disease was evaluated for a subset of cases and matched controls. The RR and the proportional attributable risk (PAR) were estimated. Results: At baseline, patients fell into the following risk profiles: low-risk ( $n = 102$ , 28.9%), moderate-risk ( $n = 68$ , 19.3%), high-risk ( $n = 77$ , 21.8%), and very high-risk ( $n = 106$ , 30%). The incidence of peri-implant disease over five years was 24.1% ( $n = 85$  patients). The RR for the risk groups was 5.52 (c-statistic = 0.858). The RR for a longer recall regimen was 1.06, corresponding to a PAR of 5.87%. Conclusions: The risk score for estimating peri-implant disease was validated and showed very good performance. Maintenance appointments of  $<$  six months or  $>$  six months did not influence the incidence of peri-implant disease when considering the matching of cases and controls by risk profile.

**Keywords:** dental implants; peri-implantitis; peri-implant disease; risk; epidemiology

### 1. Introduction

Peri-implant disease is considered a pathological condition occurring in tissues around dental implants, characterized by inflammation in the peri-implant connective tissue and progressive loss of supporting bone [1,2]. The weighted mean prevalence (95% confidence interval) of peri-implant disease is estimated to be 19.83% (15.38, 24.27) at the patient level and 9.25% (7.57, 10.93) at the implant level [3].

Recently, a large case-control study was conducted that examined several risk factors for peri-implant disease: history of periodontitis, bone level, lack of passive fit or non-optimal screw joint, bacterial plaque, bleeding, type of material used in the restoration, proximity of other implants/teeth and current smoking [4]. The same study estimated a potential risk score for predicting peri-implant

disease. However, the risk score was not validated in a different cohort than that from where the data were originally collected.

Profiling patients according to their risk for a disease is currently a priority in public health research, with significant efforts being made to introduce prevention and treatment strategies that account for individual variability [5]. In other medical specialties, profiling a patient's individual risk for a particular health-related outcome through a risk score has been previously reported, such as the prediction of serious bleeding after primary percutaneous coronary interventions [6], risk scores for predicting adverse reaction to contrast agents for computed tomography [7], or estimation of coronary heart disease risk [8].

In Dentistry, one prevention strategy in both Periodontal and Implant Dentistry is the recall regimen, accounting for patients' signs and symptoms along with patient compliance and acceptance. Recall regimens are designed to help predict the long-term success of an outcome [9–13]. Specifically, a recall interval of five to six months has been proposed as the minimum required for successful outcomes in implant dentistry [12–14]. The strength of this recommendation is based on a "D" classification—the lowest classification based on extrapolation from other categories of evidence, evidence from expert committee reports or opinions, clinical experience of respected authorities, or a combination of these categories [14]. Consequently, more research is necessary to produce evidence for recommending recall regimens.

The primary aim of this study was to validate a risk score for peri-implant disease. The secondary aim of this study was to investigate the influence of recall regimens on the incidence of peri-implant disease.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design, Study Population, Ethics, Inclusion and Exclusion Criteria

This retrospective cohort study was approved by the Ethical Committee for Health (authorization 010/2013), the Faculty of Medicine, University of Lisbon Ethical Board (Process 270/2015), and the Faculty of Medicine-University of Lisbon Scientific Board (Process CC-120), and follows the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. The patients provided their informed consent to participate in the study. The study was conducted at a private rehabilitation center (Lisbon, Portugal) concerning patient rehabilitation and follow-up and at the Faculty of Medicine, University of Lisbon, between March 2015 and August 2017 (data collection, analysis and interpretation).

The study population consisted of male and female patients over 18 years of age who received a fixed prosthesis supported by dental implants at a private practice (Lisbon, Portugal) between January and December 2006. The inclusion criterion was patients with rehabilitated dental implants with at least 5 years of follow-up after the insertion of the rehabilitation, healthy or with a systemic condition and irrespective of the smoking status. Exclusion criteria were patients not followed by our team and patients with implants that failed (early complete implant failures during osseointegration, during the first year of follow-up) [15] or had unresolved biological complications (abscess, infection, or fistulae) during the first year of follow-up whose signs and symptoms could overlap with the clinical manifestations of peri-implant disease.

A total of 504 surgery records referring to 479 patients with 1676 implants were reviewed corresponding to the total number of patients rehabilitated between January and December of 2006 at the private practice. Sixty patients with a total of 206 implants were excluded for the following reasons: 43 patients (126 implants) were not followed by our team; 12 patients (60 implants) presented unresolved biological complications during the first year of follow-up; five patients (11 implants) had failures during the first year of follow-up (in addition to 7 implants from two of these patients who were considered survivals but were still not included in the analysis). Additionally, 12 patients (22 implants) had two different surgical interventions for implant rehabilitation in the same year, but with more than 6 months between them. For these patients, only the implants from the first

surgical intervention were included in this analysis. Sixty-six patients (18.7%) with 210 implants (17.0%) were lost to follow-up.

## 2.2. Sample Size

The final sample included a total of 353 patients (211 female, 142 male) with an average age of 52.5 years (standard deviation: 11.75 years; age range: 18 to 87 years) and 1238 implants (Brånemark system, NobelSpeedy, Nobel Biocare AB, Göteborg, Sweden). The sample size allowed for the detection of a true relative risk of 1.74 in exposed subjects relative to unexposed subjects, assuming the probability of exposure among controls of 21% [16] with 80% power and a type I error probability of 5% (power and sample size calculations, version 3.0.34, Dupont WD and Plummer WD Jr, Department of Biostatistics, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA).

## 2.3. Outcome Measures, Variables

The primary outcome measure was the model's discrimination capacity for predicting peri-implant disease. Peri-implant disease (dependent variable) was defined as the presence of peri-implant pockets  $\geq 5$  mm, bleeding upon probing, the concurrent presence of vertical bone loss visible in the periapical radiograph compared to the previous evaluation and/or attachment loss  $\geq 2$  mm compared to the previous evaluation [4]. The current risk score derived from the construction of a model referred to in a previous publication [16]. In brief, the following steps were taken in the construction of the model: First, a univariable statistical evaluation was performed between potential risk factors and peri-implant disease. The following variables were evaluated considering the potential association with peri-implant disease:

Classification of comorbidities according the American Society of Anesthesiology (ASA) (ASA I-III); history of head and neck irradiation <6 months; history of chemotherapy <6 months; smoking habits (non-smoker, smoker); history of periodontitis (periodontitis previous to the implant rehabilitation or tooth loss due to periodontitis); postmenopausal hormone replacement therapy; Implant location (mandible, maxilla), Implant position within the jaw (anterior, posterior); implant orientation (axial, tilted), proximity of the implant to teeth or other implants (absence, presence of a natural tooth or implant immediately next to the implant); implant length (7, 8.5, 10, 11.5, 13, 15 or 18 mm); implant diameter (3.3–3.5 mm, 3.75–4.3 mm, 5–6 mm); implant surface (machined, oxidized); cantilevers (absence, 1 or more); implant-crown ratio (2:1, 1:1); type of abutment (straight, angulated 17 degrees, angulated 30 degrees); abutment height (1–5 mm); type of prosthetic restoration (single tooth, fixed partial restoration or fixed total restoration); type of material used in the restoration (ceramic, metal–ceramic, metal–acrylic, acrylic); fracture of prosthetic components within the previous year of diagnosis, lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint (defined as the loosening of prosthetic screw or the visible gap between prosthetic components); implants in grafted bone; implants inserted in post-extraction sockets; implants inserted in periodontally compromised sites; phasing of implant restoration (2-stage: implant insertion in a first surgery, followed by a healing period between 4–6 months, and a second surgery for abutment connection; 1-stage: implant and abutment insertion on the same surgery; immediate function: implant, abutment and connection of the restoration on the same day of surgery); presence of bacterial plaque, presence of bleeding, bone level (located on the implants' coronal, or medium thirds); time in months between clinical evaluation appointments. The variables individually associated with the incidence of peri-implant disease were tested in a multivariable conditional logistic regression model. The variables were introduced following a criterion of biological plausibility (first) and statistical performance (second). The statistical performance was evaluated according to the variables' statistical significance ( $p < 0.05$ ) and the models' goodness of fit (Likelihood ratio test). The exceptions were the variables "bacterial plaque" and "smoking habits" that were always included in the model given their potential confounder effect, and this way, the effect of confounding variables was considered to have been reduced by multivariable analysis. Interaction between variables was performed based on biological plausibility and previous scientific reports

(bacterial plaque and proximity of the implant to other teeth or implants). The final model was derived and  $\beta$  coefficients were used to transform the risk model in the current risk score. The risk score was tested for external validation in a different population of patients in the present study. Considering the risk score, the predictor variables (collected at baseline) were history of Periodontitis (present or absent), bone level (located on the implants' coronal third or implants' middle third), lack of a passive fit or a non-optimal screw joint (presence or absence of prosthetic passive fit, prosthetic screw loosening, abutment screw loosening, prosthetic decementations), bacterial plaque (modified plaque index [17] and recorded as presence or absence), bleeding (modified bleeding index [17] and recorded as presence or absence), type of material used in the restoration (ceramic, metal–ceramic, metal–acrylic, acrylic resin), proximity of other implants/teeth (presence or absence) and current smoking status. Baseline measurements were taken one-year post-surgery. This time point was chosen to prevent overlap between early implant failures and peri-implant disease. A risk score was calculated from the sum of the scores for each predictor to estimate the likelihood of peri-implant disease, shown in Table 1. Risk groups were established using the total score for each patient and separating them into four categories of risk for peri-implant disease: low risk, moderate risk, high risk, and very high risk (Table 1).

**Table 1.** Baseline patient characteristics, risk score points and illustration of the relationship between the points system and the risk profile groups.

Variable	Total (n = 353) n (%)	Risk Score Points *		
History of Periodontitis	137 (38.8)	5		
Bone level located on the implants' middle third	20 (5.7)	5		
Lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint (passive misfit abutment screw loosening, prosthetic screw loosening, prosthetic decementations)	20 (5.7)	3		
Bacterial plaque	187 (53)	2		
Bleeding	175 (49.6)	2		
Type of material used in the restoration				
Ceramic	79 (22.4)	0		
Metal–ceramic	186 (52.7)	2		
Metal–acrylic	104 (29.5)	–2		
Acrylic	42 (11.9)	1		
Adjacent implants or teeth present	214 (60.6)	–1		
Simultaneous presence of bacterial plaque and adjacent implants or teeth present	90 (25.5)	3		
Smoker	83 (23.5)	0		
Risk profile groups obtained from the sum of risk score points for each variable				
Risk profile	Low risk	Moderate risk	High risk	Very high risk
Number of points	<2 points	2–4 points	5–7 points	>7 points

\* De Araújo Nobre et al. 2016 [4].

The secondary outcome measure was the effect of the average time interval between maintenance appointments ( $\leq 6$  months or  $> 6$  months) during follow-up on the incidence of peri-implant disease. This was evaluated for a subset of cases and matched controls using a nested case-control study design. Cases were defined as patients with peri-implant disease; controls were defined as patients without peri-implant disease during the 5-year follow-up. Sampling was performed by including all cases and randomly sampling controls matched for risk category for peri-implant disease (the high- and very high-risk groups were combined in order to sample from the controls). The average time interval between maintenance appointments was calculated by dividing the time between the surgery date and the diagnosis of peri-implant disease by the number of maintenance appointments in that period (for cases) or by dividing the total time of follow-up (60 months) by the number of maintenance appointments in that period (for controls). The average time interval between maintenance appointments was recoded into a dichotomous variable ( $\leq 6$  months or  $> 6$  months).

### 2.4. Statistical Analyses

Descriptive statistics included means and standard deviations to describe quantitative variables and frequencies to describe qualitative variables. The prevalence of peri-implant disease was calculated. Inferential analysis was performed as follows. Relative risk (RR) for peri-implant disease for each “risk groups” was calculated using logistic regression. Receiver operating characteristic (ROC) curves were calculated along with their 95% confidence intervals (95% CI). The risk group discrimination was computed using c-statistics (95% CI).

The effect that maintenance appointments with time intervals of >6 months had on the incidence of peri-implant disease was evaluated for a subset of cases and matched controls using conditional logistic regression for estimation of RR with 95% CI. The impact that 6-month or greater time intervals between maintenance appointments had on the incidence of peri-implant disease was estimated as the attributable risk percent (ARP) using the RR:  $ARP = (RR - 1) / RR$  [18]. The significance level was set at 5%. Statistics were performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS, version 17.0, IBM SPSS, New York, NY, USA).

## 3. Results

### 3.1. Primary Outcome Measure: Model Discrimination Capacity

The distribution of patients across risk groups was 102 patients with low risk (28.9%), 68 patients with moderate risk (19.3%), 77 patients with high risk (21.8%), and 106 patients with very high risk (30%) (Table 2). The incidence of peri-implant disease in the cohort was 24.1% ( $n = 85$  patients). The distribution of peri-implant disease according to the groups of risk was two patients with moderate risk (2.9%), 22 patients with high risk (28.6%), and 61 patients with very high risk (57.5%).

**Table 2.** Distribution of demographics and predictors according to the risk groups.

Variables	Low Risk Total of 102 Patients	Moderate Risk Total of 68 Patients	High Risk Total of 77 Patients	Very High Risk Total of 108 Patients
<b>Demographics</b>	N (within group %)	N (within group %)	N (within group %)	N (within group %)
Average age in years	49.5	52.7	53.5	54.6
Sex				
Female	56 (54.9%)	50 (73.5%)	45 (58.4%)	60 (56.6%)
Male	46 (45.1%)	18 (26.5%)	32 (41.6%)	46 (43.4%)
<b>Predictors</b>	N (within group %)	N (within group %)	N (within group %)	N (within group %)
History of Periodontitis	0 (0%)	13 (19.1%)	43 (55.8%)	81 (76.4%)
Bone level located on the implants' middle third	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.6%)	18 (17%)
Lack of prosthetic fit or non-optimal screw joint	0 (0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)	16 (15.1%)
Bacterial plaque	6 (5.9%)	37 (54.4%)	49 (63.6%)	95 (89.6%)
Bleeding	11 (10.8%)	35 (51.5%)	42 (54.5%)	87 (82.1%)
Type of restoration material				
Ceramic	39 (38.2%)	13 (19.1%)	15 (19.5%)	12 (11.3%)
Metal-ceramic	45 (44.1%)	26 (38.2%)	39 (50.7%)	76 (71.7%)
Metal-acrylic	22 (21.6%)	35 (51.5%)	29 (37.7%)	18 (17%)
Acrylic	6 (5.9%)	4 (5.9%)	9 (11.7%)	23 (21.7%)
Adjacent implants/teeth present	84 (82.4%)	26 (38.2%)	41 (53.2%)	63 (59.4%)
Interaction presence of bacterial plaque * adjacent implants/teeth present	0 (0%)	9 (13.2%)	25 (32.5%)	56 (52.8%)
Smoker	19 (18.6%)	12 (17.6%)	22 (28.6%)	30 (28.3%)

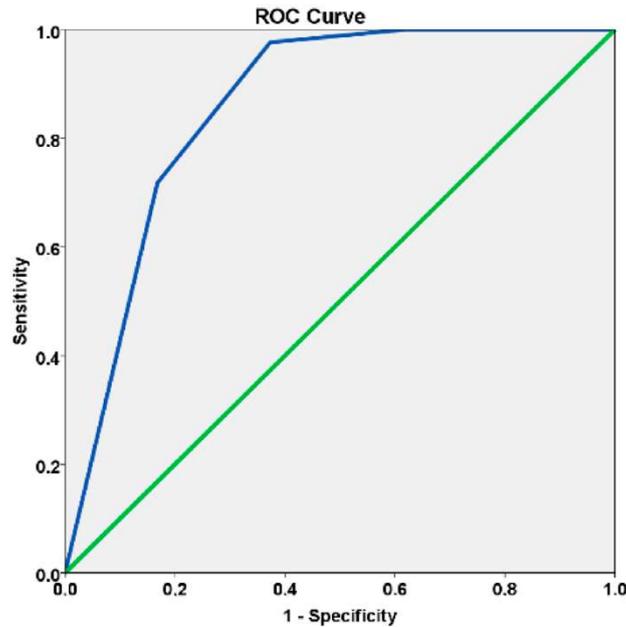
“Risk group” was a significant risk factor in the logistic regression model with an RR = 5.52, (95% CI: 3.64, 8.35) and a high degree of significance ( $p < 0.001$  for the goodness of fit) (Table 3). The model accuracy was 80.5%, with a sensitivity of 71.8% (61/85), and a specificity of 83.2% (223/268).

The area under the curve (95% confidence interval) was 0.858 (0.820, 0.896) ( $p < 0.001$ , c-statistic) (Figure 1).

**Table 3.** Logistic regression model for the association between “risk group” and the incidence of peri-implant disease.

Variable	B	Standard Error	Significance (p-Value)	Relative Risk (RR)	95% Confidence Interval for RR	
					Lower	Upper
Risk Group	1.71	0.212	$p < 0.001$	5.52	3.64	8.35
Constant	−6.41	0.753	$p < 0.001$	0.002		

R-square = 0.46; Omnibus test:  $p < 0.001$ ; Hosmer and Lemeshow test:  $p = 0.139$ ). Model evaluation parameters: sensitivity, 71.8%; specificity, 83.2%; accuracy, 80.5%.



**Figure 1.** Receiver operating characteristic curve illustrating the performance of the risk algorithm (Area under the curve = 0.858, 95% confidence interval [0.820, 0.896], standard error = 0.019,  $p < 0.001$ , cut-off point = 0.14).

Risk scores are presented in Figures 2 and 3. These scores can be used to obtain predictions for individual patients. As an example, we will examine a 59 year-old female with no history of periodontitis who was a non-smoker and who was rehabilitated with a three-unit implant-supported rehabilitation (three implants of 7 mm in length, positions #44–#46) that were restored using metal–ceramic material. At baseline (one year of follow-up) bacterial plaque and bleeding were present, and the bone level was located on the implants’ coronal third (Figure 2), which produces a total score of 8 points and puts her in the very high-risk profile. Peri-implant disease was diagnosed after 58 months on implant #45 due to the presence of peri-implant pockets of 5 mm and a three thread marginal bone loss (Figure 3).

*3.2. Secondary Outcome Measure: Effect and Impact of Having > Six Months Intervals between Maintenance Visits*

The sub-sample included 85 cases (with peri-implant disease) and 85 controls (without peri-implant disease), matched by risk group. The distribution of the predictor variable (average interval between maintenance appointments) was as follows: 62 cases and 64 controls had intervals between maintenance appointments of  $\leq$  six months (incidence in the non-exposed = 0.49) while 23 cases and 21 controls had intervals between maintenance appointments  $>$  six months (incidence in the exposed = 0.52). The conditional logistic regression model did not show a significant

effect of the time interval between maintenance appointments when comparing the two group, with a RR = 1.13, (95% CI: 0.57, 2.21) (Table 4). The impact on the incidence of peri-implant disease assessed through the attributable risk percent was 5.89%.

Predictors	Presence or absence of predictors		Score points
	Presence	Absence	
History of Periodontitis	0	0	0
Proximity of other teeth or implants	1	0	-1
Metal-ceramic prosthesis	1	0	2
Metal-acrylic prosthesis	0	0	0
Acrylic-resin prosthesis	0	0	0
Lack of passive fit or non-optimal screw joint	0	0	0
Bacterial plaque	1	0	2
Bleeding	1	0	2
Interaction bacterial plaque and proximity of other teeth or implants	1	0	3
Bone level localized on the implants' medium third?	0	0	0
Smoking habits	0	0	0
<b>Total score</b>			<b>8</b>

Risk of peri-implant disease	
Very high risk (>40%)	
> 7 points	



**Figure 2.** Baseline periapical radiograph (at one year of follow-up) from a 59 years old female patient with no history of periodontitis who was a non-smoker, rehabilitated with a three-unit implant-supported rehabilitation [three implants of 7 mm in length, positions #44–#46; Risk points = -1 due to adjacent implants or teeth present] restored using metal–ceramic material (Risk points = 2). Bacterial plaque (Risk points = 2) and bleeding (Risk point = 2) were present, and the bone level was located on the implants' coronal third. Due to the presence of bacterial plaque and the presence of adjacent implants or teeth, 3 risk points were added. A total score of 8 points was registered for this patient which corresponded to the very high-risk group.



**Figure 3.** Periapical radiograph at 58 months of follow-up with peri-implant disease diagnosed in implant #45 with the presence of peri-implant pockets of 5 mm and a three threads marginal bone loss.

**Table 4.** Conditional logistic regression model for the association between the average time interval between maintenance appointments and the incidence of peri-implant disease.

Variable	B	Standard Error	Significance (p-Value)	Relative Risk (RR)	95% Confidence Interval for RR	
					Lower	Upper
>6 months between maintenance appointments	0.118	0.344	<i>p</i> = 0.732	1.13	0.57	2.21

**4. Discussion**

The current study validated a risk score obtained from a model in a different population of patients, with a high degree of significance (*p* < 0.001 for the goodness of fit) as well as an excellent discriminating ability (c-statistic = 0.858) for indicating which implant-supported rehabilitation patients had a greater risk for peri-implant disease during a five-year post-surgery follow-up period. This interpretation of

the c-statistic result is supported by a previous publication that suggested that ROC curves falling on the diagonal will approach the following c-statistic values for discrimination capacity: 0.5 when there is no discriminating capacity to diagnose patients; 0.7–0.8 when there is acceptable discrimination; 0.8–0.9 when there is excellent discrimination capacity; and 0.9 or greater when there is outstanding discrimination [19]. This risk score thus represents a valid tool for aiding clinicians in evaluating a patient's risk for peri-implant disease and providing important information at an early stage of follow-up with the objective of avoiding the condition. The prevalence of peri-implant disease has been reported across a broad range between 1% and 47% at the implant level, a variation that can be attributed to differences in the terminology, etiology, and diagnostic criteria of the condition [12]. The currently used terminology of “peri-implantitis” has been challenged previously but is a term for the use of unknown implant–host interfaces with a relatively good knowledge of the tooth–host interface (periodontitis) [20]. This condition was assumed for the current investigations [4,16]. The use of this definition is supported by recent genetic investigations that have revealed differences in gene expression between patients with peri-implant disease and those with periodontitis [21,22]. The etiology, which is considered to be a pathology largely produced by a bacterial infection of plaque accumulation [23], was previously refuted [4,16,23–27] after several factors aside from bacterial plaque emerged as potential risk factors in a multivariable analysis [16,23]. Aside from the risk model from which the present risk scores were derived [16], Konstantinidis et al. [25] also conducted a cross-sectional study of 168 patients with 597 implants to evaluate the prevalence of and possible risk indicators for peri-implant diseases. The study reported no association between high plaque scores and peri-implant disease. Other theories include bone loss that is a result of a combination of factors such as poorly manufactured implants, placement by untrained clinicians, and individual patient characteristics [27]. Alternatively, the condition could be a result of an immunologically derived rejection mechanism. In this theory, infection is considered to be a secondary event following a disturbance in the immune system due to a foreign-body, such as the dental implant. The foreign implant would then lead to immunological and inflammatory responses [28]. Additionally, different causal models have been proposed that do not include bacterial plaque as a component cause [4,26], such as the Sander Greenland component causal model [29]. This model states chronic diseases are generally multifactorial and thus more than one causal mechanism may induce the condition, with each causal mechanism being a product of the impacts of several component causes (risk factors). Moreover, the diagnostic criteria for the condition's clinical manifestation also differ across studies, which makes it difficult to compare them [12]. Several risk factors included in the current validated risk score were retrieved from a risk model [16] and were previously highlighted as risk indicators in other studies using multivariable analysis. Not surprisingly, a history of periodontitis, bleeding, or bacterial plaque [25,30–32] are all biological risk indicators and are supported by a greater amount of research. However, other factors related to biomechanical aspects such as the presence of wear facets on the prosthetic crown were found to be significantly associated with peri-implant disease [32]. Gurgel et al. [31] conducted a cross-sectional study with 155 patients to evaluate the frequency of peri-implant diseases and factors associated with its occurrence. The study found that medication use, the existence of two or more implants, and a gingival bleeding index >10% were risk indicators for peri-implant disease when adjusted for other variables of interest. In a subsequent cross-sectional analysis, Konstantinidis et al. [25] evaluated the potential risk indicators for peri-implant disease using multi-level logistic regression models that registered both tooth loss due to periodontitis and implants in the maxilla as risk indicators. Dalago et al. [32] also conducted a cross-sectional study with 183 patients and 916 implants that aimed to identify systemic and local risk indicators associated with peri-implant disease. The study found significant associations between history of periodontal disease (odds ratio = 2.2), cemented restorations (odds ratio = 3.6), total rehabilitations (odds ratio = 16.1), and the presence of wear facets (odds ratio = 2.4). In contrast, Marrone et al. [30] found that in a study with 103 patients with 266 implants, there were no significant effects for peri-implant disease at the patient level using an age >65 years, total edentulism, hepatitis, active periodontitis, dental

plaque  $\geq 30\%$ , Diabetes, history of Periodontitis, smoking, and dental visits  $\leq 1$  per year as explanatory variables. The authors attributed these results to having a lower statistical power relative to the high number of variables in the model.

Previous authors have addressed the importance of refining treatment plans through the use of informed decision-making processes to improve the outcomes of implant-supported fixed prostheses. Controlling risk factors and anticipating outcomes are an essential part of implant dentistry risk management to prevent implant failure [33,34]. Moreover, controlling for risk would produce health gains for patients and reduce time spent in a dental chair to resolve any mechanical complications experienced [35].

The non-significant effect of the time interval between maintenance appointments on the incidence of peri-implant disease in the present study agree with the results of previous systematic reviews. Bidra et al. [14] conducted a systematic review to evaluate the evidence on patient recall and the maintenance of implant-supported restorations. The review concluded that there was minimal evidence related to recall regimens in patients with implant-supported restorations. This result inferred a "D" classification (the lowest classification) regarding the level of evidence and the qualitative reserve of not considering the recommendation as a standard of care [14]. Furthermore, Monje et al. [12] identified a significant effect of peri-implant maintenance therapy on the incidence of peri-implant disease, stressing the need to tailor the recall regimen to the patients' risk profile and not to rely on the interval between maintenance appointments alone. The modest impact of the recall regimen registered in the present study (an increase of less than 6%) on the excess risk for peri-implant disease is corroborated by the finding of Monje et al. [12] and underlines the potential greater importance of each patients' risk profile. A recent comment also highlighted this idea, stating that even when maintenance therapy is provided, biological complications can still occur and that maintenance therapy should be tailored to a patients' risk profile [13]. For the avoidance of doubt, the result of the present study should not be interpreted as labeling the recall regimen irrelevant to the outcome. Rather, this study is suggesting that recall regimen is one piece of a more comprehensive approach to preventing peri-implant disease. A previous systematic review highlighted the paramount importance of individually tailored supportive programs that are based on patient motivation and re-instruction in oral hygiene measures and combined with professional implant cleaning to prevent peri-implant disease [11].

Given the implications that the validation of the risk score in the present study have for clinical practice, the authors propose a comprehensive approach to managing patient risk. This approach involves the measurement and management of, and communication about, risk. Measuring risk involves assessing the risk factors for peri-implant disease and using a risk score and risk profile for each patient. Managing risk is related to examining the implications of a patient's risk profile result and the deciding the necessary action(s) that should be taken. This decision should consider the use of professional cleaning procedures, the maintenance instructions, patient motivation, the recall interval, or changes in the prosthetic complex. Communicating risk involves sharing information about the risk score with the patients, holding the patients responsible for their own health, and working together on short term goals (one recall schedule at a time) that can improve the results of the risk assessment (not only plaque control improvement but also smoking cessation and/or other lifestyle factors for example). Ultimately, this could improve the result of the risk profile and recall regimen, via a positive feedback mechanism. The rules necessary to apply the current risk score for prediction consist in patients rehabilitated with dental implants, with at least one year of follow-up and with the possibility of evaluating the patient's periodontal history, clinical, and radiographic diagnosis. The risk score can be performed in any evaluation appointment from the one year of follow-up onwards, enabling the patient and clinician to work on the negative aspects present at that time.

The main strength of this study is that to the authors' best knowledge, it presents the first risk score for predicting peri-implant disease that has been validated for patients who were rehabilitated with implant-supported restorations. Moreover, the predictive risk score had excellent discriminating ability,

which will enable precise predictions. The limitations of this study included the study conduction in a single center and one implant system (suggesting caution in extrapolating the results); the fact that all variables were collected at baseline and their effect accounted for prediction in the remaining of the follow-up irrespective of the status remaining unaltered or altering (for example: plaque control; a limitation in every prediction study); and the average time between maintenance appointments (as they could be unevenly distributed during the follow-up period) that was performed for standardization and analytical purposes. The multifactorial origin of peri-implant disease presents a challenge with direct implications in prediction across different populations as different variables may exert an effect on the risk of incidence, making it impossible to account in a single model and therefore posing a limitation of this study (such as different implant systems, implant micro and macro designs, prosthodontic options, or even clinician experience). Despite being validated in a different sample, studies of the different heterogeneous populations are needed to further strengthen the models' external validity.

## 5. Conclusions

Within the limitations of this retrospective study it can be concluded that a tool that enables the five-year prediction of peri-implant disease in patients with dental implants was validated. This tool could be used in implant dentistry to improve the prognosis for implant-supported restorations, providing a base for identifying patients at greater risk of peri-implant disease and enabling a stricter control. Maintenance appointments of < six months or > six months did not influence the incidence of peri-implant disease when considering the matching of cases and controls by risk profile.

**Author Contributions:** Conceptualization, M.d.A.N., F.S., P.N., E.R., P.I. and P.M.; Data curation, M.d.A.N. and P.N.; Formal analysis, M.d.A.N. and P.N.; Investigation, M.d.A.N., F.S., P.N., E.R., P.I. and P.M.; Methodology, M.d.A.N., F.S., P.N., E.R., P.I. and P.M.; Project administration, P.N., E.R., P.I. and P.M.; Supervision, F.S., P.N., E.R., P.I. and P.M.; Validation, M.d.A.N., F.S., P.N., E.R., P.I. and P.M.; Visualization, M.d.A.N., F.S., P.N., E.R., P.I. and P.M.; Writing—original draft, M.d.A.N.; Writing—review & editing, M.d.A.N., F.S., P.N., E.R., P.I. and P.M.

**Acknowledgments:** The authors would like to thank Andreia Araújo for all the help in data management.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Albrektsson, T. Consensus report of session IV. In *Proceedings of the First European Workshop on Periodontology*, 1st ed.; Lang, N.P., Ed.; Quintessence: London, UK, 1984; pp. 365–369.
- Schwarz, F.; Derks, J.; Monje, A.; Wang, H.L. Peri-implantitis. *J. Periodontol.* **2018**, *89*, S267–S290. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lee, C.T.; Huang, Y.W.; Zhu, L.; Weltman, R. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: Systematic review and meta-analysis. *J. Dent.* **2017**, *62*, 1–12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- De Araújo Nobre, M.; Mano Azul, A.; Rocha, E.; Maló, P.; Salvado, F. Attributable fractions, modifiable risk factors and risk stratification using a risk score for peri-implant pathology. *J. Prosthodont. Res.* **2017**, *34*, 1–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Collins, F.S.; Varmus, H. A new initiative on precision medicine. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 793–795. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mrdovic, I.; Savic, L.; Krljanac, G.; Asanin, M.; Lasica, R.; Djuricic, N.; Brdar, N.; Marinkovic, J.; Kocev, N.; Perunicic, J. Simple risk algorithm to predict serious bleeding in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J. Circ.* **2013**, *77*, 1719–1727. [[CrossRef](#)]
- Kobayashi, D.; Takahashi, O.; Ueda, T.; Deshpande, G.A.; Arioka, H.; Fukui, T. Risk factors for adverse reactions from contrast agents for computed tomography. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* **2013**, *13*, 18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Sullivan, L.M.; Massaro, J.M.; D'Agostino Sr, R.B. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham study risk score functions. *Stat. Med.* **2004**, *23*, 1631–1660. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

9. Cho-Yan Lee, J.; Mattheos, N.; Charles Nixon, K.; Ivanovski, S. Residual periodontal pockets are a risk indicator for peri-implantitis in patients treated for periodontitis. *Clin. Oral Implants Res.* **2012**, *23*, 325–333. [[CrossRef](#)]
10. Bidra, A.S.; Daubert, D.; Garcia, L.T.; Kosinski, T.F.; Nenn, C.A.; Olsen, J.A. Clinical practice guidelines for recall and maintenance of patients with tooth-borne and implant-borne dental restorations. *J. Prosthodont.* **2016**, *25*, S32–S40. [[CrossRef](#)]
11. Ramanauskaite, A.; Tervonen, T. The Efficacy of supportive Peri-Implant Therapies in Preventing Peri-Implantitis and Implant Loss: A Systematic Review of the Literature. *J. Oral Maxillofac. Res.* **2016**, *7*, e12. [[CrossRef](#)]
12. Monje, A.; Aranda, L.; Diaz, K.T.; Alarcón, M.A.; Bagramian, H.L.; Catena, A. Impact of maintenance therapy for the prevention of peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *J. Dent. Res.* **2016**, *95*, 372–379. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Howe, M.S. Implant maintenance treatment and peri-implant health. *Evid. Based Dent.* **2017**, *18*, 8–10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Bidra, A.S.; Daubert, D.; Garcia, L.T.; Gaunthier, M.F.; Kosinski, T.F.; Nenn, C.A. A systematic review of recall regimen of patients with dental restorations. Part 2: Implant-borne restorations. *J. Prosthodont.* **2016**, *25*, S16–S31. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Jemt, T.; Olsson, M.; Franke Stenport, V. Incidence of first implant failure: A retrospective study of 27 years of implant operations at one specialist clinic. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* **2015**, *17*, e501–e510. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. De Araújo Nobre, M.; Mano Azul, A.; Rocha, E.; Maló, P. Risk factors of peri-implant pathology. *Eur. J. Oral Sci.* **2015**, *123*, 131–139. [[CrossRef](#)]
17. Mombelli, A.; Van Oosten, M.A.; Schurch, E., Jr.; Lang, N.P. The microbiota associated with successful or failing titanium implants. *Oral Microbiol. Immunol.* **1987**, *2*, 145–151. [[CrossRef](#)]
18. Cole, P.; MacMahon, B. Attributable risk percent in case-control studies. *Br. J. Prev. Soc. Med.* **1971**, *25*, 242–244. [[CrossRef](#)]
19. Mandrekar, J.N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic assessment. *J. Thorac. Oncol.* **2010**, *5*, 1315–1316. [[CrossRef](#)]
20. Zarb, G.; Koka, S.; Albrektsson, T. Hyperbole, clinical dissonance, and scratching the surface: Complication or disease? *Int. J. Prosthodont.* **2013**, *26*, 311.
21. Becker, S.T.; Beck-Broichsitter, B.E.; Graetz, C.; Dörfer, C.E.; Wiltfang, J.; Häslér, R. Peri-implantitis versus periodontitis: Functional differences indicated by transcriptome profiling. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* **2014**, *16*, 401–411. [[CrossRef](#)]
22. Carcuac, O.; Berglundh, T. Composition of human peri-implantitis and periodontal lesions. *J. Dent. Res.* **2014**, *93*, 1083–1088. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Heitz-Mayfield, L.J. Peri-implant diseases: Diagnosis and risk indicators. *J. Clin. Periodontol.* **2008**, *35*, S292–S304. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Albrektsson, T.; Buser, D.; Chen, S.T.; Cochran, D.; DeBruyn, H.; Jemt, T.; Koka, S.; Nevins, M.; Sennerby, L.; Simion, M. Statements from the Estepona Consensus Meeting on Peri-implantitis, 2–4 February 2012. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* **2012**, *14*, 781–782. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Konstantinidis, I.K.; Kotsakis, G.A.; Gerdes, S.; Walter, M.H. Cross-sectional study on the prevalence and risk indicators of peri-implant diseases. *Eur. J. Oral Implantol.* **2018**, *8*, 75–88.
26. De Araújo Nobre, M.; Mano Azul, A.; Rocha, E.; Maló, P.; Salvado, F. Peri-implant pathology: The prevalence(s) of the condition, the risk model(s) of the condition. *Muskuloskeletal. Reg.* **2016**, *2*, e1271. [[CrossRef](#)]
27. Qian, J.; Wennerberg, A.; Albrektsson, T. Reasons for marginal bone loss around oral implants. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* **2012**, *14*, 792–807. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Trindade, R.; Albrektsson, T.; Tengvall, P.; Wennerberg, A. Foreign body reaction to biomaterials: On mechanisms for buildup and breakdown of osseointegration. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* **2014**. [[CrossRef](#)]
29. Rothman, K.J.; Greenland, M.A. Causation and causal inference in Epidemiology. *Am. J. Public Health* **2005**, *95*, 144S–150S. [[CrossRef](#)]

30. Marrone, A.; Lasserre, J.; Bercy, P.; Brex, M. Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clin. Oral Implants Res.* **2013**, *24*, 934–940. [[CrossRef](#)]
31. Gurgel, B.C.V.; Montenegro, S.C.L.; Dantas, P.M.C.; Pascoal, A.L.B.; Lima, K.C.; Calderon, P.D.S. Frequency of peri-implant diseases and associated factors. *Clin. Oral Implants Res.* **2017**, *28*, 1211–1217. [[CrossRef](#)]
32. Dalago, H.R.; Schuldt Filho, G.; Renvert, S.; Bianchini, M.A. Risk indicators for peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants. *Clin. Oral Implants Res.* **2017**, *28*, 144–150. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Moy, P.K.; Medina, D.; Shetty, V.; Aghaloo, T.L. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* **2005**, *20*, 569–577. [[PubMed](#)]
34. Chuang, S.K.; Wei, L.J.; Douglass, C.W.; Dodson, T.B. Risk factors for dental implant failure: A strategy for the analysis of clustered failure-time observations. *J. Dent. Res.* **2002**, *81*, 572–577. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Pjetursson, B.E.; Tan, K.; Lang, N.P.; Brägger, U.; Egger, M.; Zwahlen, M. A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. *Clin. Oral Implants Res.* **2004**, *15*, 625–642. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Anexo IX – Artigo: “A prognostic model for the outcome of dental implants with peri-implant disease after one year”, submetido ao International Journal of Oral Implantology e atualmente em revisão por pares.

**International Journal of Oral Implantology**

<b>Manuscript:</b>	IJOI-2018-144/R1 RESUBMISSION - (1431)
<b>Title:</b>	A prognostic model for the outcome of dental implants with peri-implant disease after one year.
<b>Keywords:</b>	Epidemiology, Peri-implantitis
<b>Type:</b>	Original Article
<b>Category:</b>	Clinical

## A prognostic model **for the outcome of** dental implants with peri-implant disease **after one year.**

### ABSTRACT

**Background and purpose:** This investigation, based on a 1-year retrospective cohort study, aimed to estimate and validate a prognostic model for ailing and failing implants due to peri-implant disease.

**Methods:** A total of 240 patients (male: 97; female: 143; average age of 57.3 years) with at least one ailing or failing implant per patient were included: 120 patients for the model derivation set and 120 patients for the model validation set. The primary outcome measure was the implant status: success, defined as the arrest of the disease, or failure defined as implant extraction, prevalence or re-incidence of peri-implant disease). Other variables (collected at baseline) were: age, gender, systemic conditions, time of follow-up, implant position, implant length, implant surface, abutment height, bone level, type of rehabilitation, opposing dentition, history of Periodontitis, mechanical complications, bacterial plaque, bleeding, peri-implant pockets, type of material used in the restoration, proximity of other implants/teeth, smoking and surgical intervention. The relative risk (RR) was estimated for the predictors through logistic regression and the c-statistic (95% confidence interval) was calculated for both the derivation and validation sets. Significance level was set at 5%.

**Results:** The risk model retrieved the prognostic factors age (RR = 1.04), history of Periodontitis (RR = 3.13), severe peri-implant disease status (RR = 3.26), implant length (RR = 3.52), early disease development (RR = 3.99), with good discrimination in both the derivation set (0.763 [0.679;0.847]) and validation set (0.709 [0.616;0.803]).

**Interpretation:** Based on the results, several prognostic factors were associated with a poor outcome of implants with peri-implant disease. A prognostic risk model for estimating the outcome of implants with peri-implant disease is available, with a good performance considering the c-statistic evaluation in both the derivation and validation sets.

## INTRODUCTION

Dental implant treatment has evolved over the years to a predictable outcome in the long term with high success rates reported irrespective of the type of restoration (single teeth, fixed partial prosthesis or full-arch).<sup>1-3</sup> Nevertheless, mechanical and biological complications can occur, threatening long term implant success.<sup>1</sup> One of such complications is peri-implant disease.

Defined as the term for inflammatory reactions with loss of supporting bone tissue surrounding an implant in function,<sup>4</sup> influenced by biological and biomechanical factors that negatively affect the outcome of implant supported restorations with presence of inflammatory signs and loss of supporting bone around an implant in function,<sup>5,6</sup> the prevalence of peri-implant disease is reported in the literature with a wide range, between 4.7 to 43% at implant level, and from 1% to >56% at patient level.<sup>7-11</sup> This observed variability in the prevalence of the condition between different studies is at least partly explained by methodological issues related to heterogeneous case definitions and diagnostic criteria, making it challenging to compare across studies. Nevertheless, recent systematic reviews and meta-analysis investigating the frequency of peri-implant diseases reported a frequency/prevalence of 18.8%-22% for peri-implant disease at patient level.<sup>8,10,12</sup>

From a causal component mechanism standpoint, as a chronic condition, peri-implant disease is potentially influenced by multiple risk indicators including: history of Periodontitis, biological factors such as bacterial plaque, bleeding and bone level, biomechanical factors such as occlusal overloading, prosthesis lack of passive fit, prosthetic component loosening, type of material used in the restoration or the proximity of other implants and/or teeth and background factors related to poorly constructed implants placed and handled by untrained clinicians, together with patient characteristics and function time.<sup>6,10,13-18</sup> Considering peri-implant disease as the major risk for late implant failure, and given that the outcome of therapy of implant-

supported rehabilitations affected with peri-implant disease is considered unpredictable,<sup>5</sup> it is important to develop strategies that can help avoiding the incidence of the disease: In this sense, primary prevention is paramount,<sup>19</sup> with patient self-care and clinical maintenance assuming an important role as effective preventive measures to manage peri-implant diseases.<sup>8,20</sup> Moreover, the use of risk scores that help identifying patients at a greater risk for the incidence of disease represent an important tool, simplifying the assessment of the multi-factorial nature of peri-implant disease for the clinician, while motivating patients to change risk factors in order to reduce their own risk.<sup>6</sup>

Nevertheless, when peri-implant disease is diagnosed, the outcome is not predictable and in the majority of situations it is not possible to arrest progression, with more than 50% of disease re-incidence or implant failure.<sup>20</sup> The study of prognostic factors in patients already affected by the disease, especially in multivariable analysis (prognostic models) represent an important tool used for some time in other specialties of Medicine to increase the predictability of the outcome or to properly select patients for interventions.<sup>21,22</sup> However, models for patients with peri-implant disease are absent. The aim of this study was to report on the derivation and validation of a prognostic model for implants with peri-implant disease.

## MATERIALS AND METHODS

This article was written following the Strobe (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines.<sup>23</sup> This retrospective cohort study was approved by the Ethical Committee for Health (authorization 010/2013), the Faculty of Medicine-University of Lisbon Ethical Board (Process 270/2015) and the Faculty of Medicine-University of Lisbon Scientific Board (Process CC-120), following the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. The patients provided an informed consent in order to participate in the study.

The study was conducted at a private rehabilitation centre (Lisbon, Portugal) and at the Faculty of Medicine, University of Lisbon (University Clinic of Stomatology) between March 2015 and August 2017. The patients were rehabilitated between January 2012 and December 2015 and followed until December 2016; Data collection occurred between January 2016 and November 2016; Data analysis occurred between November 2016 and August 2017.

The population included patients over 18 years, of both genders, rehabilitated with the same type of implants at a center for Implantology and Fixed Oral Rehabilitation (Lisbon, Portugal). The patients were randomly selected from the archives of an epidemiological surveillance study<sup>11</sup> at the private rehabilitation center. Inclusion criteria were patients rehabilitated with implant supported prostheses with a diagnostic of peri-implant disease, with a minimum of 1 year post-surgery (cut off value to prevent overlapping between early implant failure and peri-implant disease); followed at the clinical center and who agreed to participate through written informed consent. Exclusion criteria were patients who refused or were unable to give informed consent; whose medical records were incomplete/missing; patients not followed at the private rehabilitation center; patients presenting with peri-implant pockets > 4 mm in the first year of implant function and patients with bone level located on the implants' apical third.

Peri-implant disease was defined as the presence of peri-implant pockets  $\geq 5$  mm, bleeding on probing and/or suppuration, with concurrent presence of marginal bone loss or clinical attachment loss  $\geq 2$  mm comparatively to the previous examination).<sup>24</sup> The disease severity was defined using a threshold for marginal bone loss at the time of diagnosis: a radiographic image exhibiting a marginal bone loss of more than 1/3 of the implants' length was defined as severe peri-implant disease, while a marginal bone loss of less than 1/3 of the implants' length was considered as mild peri-implant disease.

Baseline recordings were set at the diagnosis of peri-implant disease. The patients' records were reviewed: record sheets, radiographs, medical history and data collection, filling in the data on a digital form. Examinations were performed by a team of calibrated clinicians with estimation of inter-examiner reliability.<sup>11</sup> The dental implants inserted in this study were from the Nobel Biocare system (Brånemark system, NobelSpeedy, Nobel Biocare AB, Gothenburg, Sweden) and the same team performed implant insertion and surgical treatment to the implants.

#### Follow-up and interventions

The patients were followed from baseline (time of diagnosis of the disease) with clinical observations at the time of disease recurrence or at 2 months, 6 months and one year of post-diagnosis.

#### Predictors and model development

The dependent variable was the implant prognostic (remission or failure): The state of remission was defined as the maintenance of a probing pocket depth  $\leq 4$  mm, and absence of suppuration, mobility or marginal bone loss (evaluated through standardized radiographs) during the period of one year post-diagnosis; the state of failure was defined as the removal of the implant; the maintenance, progression or re-incidence of the disease within one year of the post-diagnostic follow-up, characterized by implant mobility, or the presence of peri-implant pockets  $> 4$  mm, or suppuration, or additional marginal bone loss (evaluated through standardized radiographs).

Patient and restoration related characteristics that could be determined easily and reliably during follow-up appointments were considered for inclusion in the prognostic model.

If a patient registered two or more implants with peri-implant disease, one implant was randomly selected. Initially, a set of 20 potential predictor variables associated with good or bad prognosis of peri-implant disease were examined (all collected at the point of diagnosis).<sup>25-</sup>

<sup>31</sup> **The selection of 20 variables *a priori* for the univariable analysis was performed considering the fulfillment of a number of criteria for causal inference:<sup>32</sup> temporality, (the exposure preceded the effect), biological plausibility (the cause and effect story made biological sense), coherence (the cause and effect story made sense considering all knowledge available).** These predictors included demographics (age in life years and gender); history of periodontitis (presence; absence), comorbidities (presence; absence), smoking habits (non-smoker; current smoker), implant position per arch (maxilla; mandible); implant position within the arch (anterior; posterior); proximity of the implants to other teeth or implants (absence of an implant or natural tooth immediately next to the implant; implant localized next to natural teeth or other implants); early disease development (time of follow-up in months at the point of diagnostic recoded to: < 4 years; ≥ 4 years); implant length (measured in millimeters and recoded to : ≤ 13 mm; > 13 mm); implant surface (machined, anodically oxidized); abutment height (1 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm, 5 mm, 6 mm); type of opposing dentition (removable prosthesis; natural teeth; fixed prosthesis over natural teeth; implant-supported prosthesis); type of material used in the restoration (full ceramic, metal-ceramic, metal-acrylic, full acrylic resin); incidence of mechanical complications (presence or absence of fractures or prosthetic component loosening); bacterial plaque based on the modified plaque index (mPLI)<sup>33</sup> (absence or presence); bleeding based on the modified bleeding index (mBI)<sup>33</sup> (absence or presence); peri-implant pocket depth measured in millimeters using a plastic periodontal probe calibrated to 0.25 N (≤ 6 mm; > 6 mm); disease severity evaluated through marginal bone loss (located at the implants' coronal third or middle third); therapeutic approach for the treatment of peri-implant disease (non-surgical treatment alone; combination of non-surgical and surgical treatments). For the present analysis the predictors that were **related to** the outcome were selected based on multivariable analysis

**considering the remaining criteria for causal inference: strength of association, consistency, specificity, biological gradient, experiment and analogy.**<sup>32</sup> The prognostic model was derived from the first set of patients randomly selected (derivation set) and was again tested in a second set of patients randomly selected (validation set).

## Bias

Strategies to prevent or limit bias included the diagnosis through several clinical and radiographic criteria and including only implant restorations with at least 1 year of follow-up to prevent diagnostic error. Primary care patients from the same population were selected (no referral patients were included), reducing the probability of population bias.

Potential confounding of bacterial plaque and smoking was tested statistically evaluating the association as a prognostic factor and the association with other potential prognostic factors.

## Study size

The sample size was calculated using software (Power and Sample size calculation, v.2.1.1.30, February 2003),<sup>34</sup> considering significance level of 5%; statistical power of 80%; a probability of failure of 50%<sup>20</sup> and a relative risk of failure of 1.54. Considering these calculations, 100 patients should be included. Considering a potential patient lost to follow-up rate of 20%, 120 patients were included. Two sets of patients were selected, a first set of 120 patients to derive the potential prognostic model and a second set of 120 patients to test the predictive capacity of the prognostic model.

## Statistical methods

Descriptive statistics and multivariable inferential statistics were performed using the patient as unit of analysis. The characterization of the sample was performed through frequencies and descriptive statistics to the demographic variables (age, gender). Univariate logistic regression analysis was conducted to test the association of potential predictors and failure. The variables individually associated with the outcome of failure ( $p < 0.05$ ) were tested in a multivariable logistic regression model. The statistical performance of the final model was evaluated according to the variables' statistical significance ( $p < 0.05$ ) and the **Omnibus tests of Model Coefficients (chi-square tests to test the improvement of the model with the explanatory variables compared to the baseline model)**. The inclusion of **risk indicators** in the model was performed considering the potential statistical limitations of inserting too many variables, yielding a statistical bias **(10 events per variable)**.<sup>35</sup> With this method it became possible to identify the variables that maintained their weight in association with the prognosis of peri-implant disease when controlled for other factors. For each variable identified as independent factor, a coefficient  $\beta$ , p-value of the test, and relative risk (RR) estimate with 95% confidence interval (CI) were given. The agreement or difference between predicted and observed event (calibration) was assessed using the Hosmer-Lemeshow chi-square estimates. The level of significance chosen was 5%. Statistical analysis was performed using the software IBM SPSS version 17 (IBM, Chicago, USA).

#### Internal and external validation

The discriminatory power of the model in the derivation set (internal validation) was evaluated through the area under the curve statistic (AUC) using receiver operating characteristic (ROC) curve. The ROC curves were estimated indicating the AUC and 95% confidence intervals (95% CI). The final model was tested in the validation set (external validation), a new random sample of 120 patients with peri-implant disease. Performance criteria comprised the discriminatory power measured using the AUC.

## Model presentation

The final model was presented in a score chart, using the scores based on the regression coefficients (beta values) and the transformation of the logit to probability using a logit transformation table ( $p = 1/[1 + e^{-\text{logit}(p)}]$ ). **The relation between risk indicators and outcome** can be calculated from an Excel spreadsheet.

## RESULTS

### Participants

There were initially 1711 patients diagnosed with peri-implant disease. Of these, 428 patients were excluded due to representing long term prevalent cases and 5 patients with implants inserted in another center. From the remaining 1278 patients, 49 had the clinical and radiographical manifestations of the disease during the implants' first year of follow-up and were excluded, rendering a final 1229 patients potentially eligible for inclusion. During the random sampling process, 27 patients registered bone level on the implants' apical third and were considered as failures not included in the final 240 patients selected for inclusion in the present study. Therefore, the current analysis was based on data from 240 patients with 1590 implants (**with one implant per patient randomly selected**).

Patient characteristics are depicted in Table 1. A total of 73 female and 47 male patients composed the derivation set, while 69 women and 51 male patients composed the validation set. The average age of the patients in both the derivation and validation sets was 58.6 years. One patient from the validation set (0.8%) was lost to follow-up.

Results reported according to disease severity.

Five patients had five implants removed during follow-up because of persisting peri-implant disease and 126 additional patients had their implants classified as failures based on the previously stated criteria. In total, 131 patients (54.6%) showed failure in remission of the disease. The outcome of peri-implant disease after 1 year of follow-up was characterized by a failure percentage of 54.2% (n= 65 patients) and 55% (n= 66 patients) in the derivation and validation sets, respectively. Disease severity significantly influenced the outcome of peri-implant diseased implants after 1 year of follow-up: Severe disease led to poor prognosis in both the derivation and validation sets, with 63.6% and 62.1% prevalence of disease, respectively, compared to 42.6% and 49.2% of mild disease status in derivation and validation sets.

#### Treatment protocols

The treatment protocol included non-surgical treatment, alone or in combination with surgical treatment: Non-surgical treatment alone was performed (n = 197 patients; derivation set: n = 100; validation set = 97 patients) by scaling with an ultrasonic scaler device, irrigating with 0.2% chlorhexidine gel and prescribing the same solution for the patient to administrate at home in daily care, followed by a re-evaluation after two months. The surgical treatment was performed (n = 43 patients; derivation set: n = 20 patients; validation set = 23 patients) through open flap, removal of granulation tissue, decontamination of the implant surface both mechanical using an ultrasonic scaler and chemically through a polish using a brush attached to the contrangle and 0.2% chlorhexidine and saline irrigation. Subsequently, the mucosal flap was apically positioned, sutured with 4-0 non-resorbable sutures (Braun Silkam non-absorbable 4-0, Aesculap, Tuttlinged, Germany), and systemic antibiotics were prescribed to the patient (amoxiciline 875 mg + clavulanic acid 125 mg, Labesfal, Campo de Besteiros, Portugal) starting three days pre-surgery and extending to five days post-surgery. Suture removal occurred after 10 days and a re-evaluation after two months.

## Prognostic factors

The results of the univariable and multivariable logistic regression analysis are presented in Table 2. The results of the univariable analysis showed a significant association ( $p < 0.05$ ) between the outcome (implant failure or disease progression after 1-year of follow-up) and five prognostic factors. The RR of the five prognostic factors included in the multivariable prognostic model were: age (RR = 1.04, 95% CI [0.99-1.08],  $p = 0.105$ ), history of periodontitis (RR = 3.13, 95% CI [1.15-8.55],  $p = 0.026$ ), severe peri-implant disease status (RR = 3.26, 95% CI [1.37-7.81],  $p = 0.008$ ), implant length > 13 mm (RR = 3.52, 95% CI [1.48-8.37],  $p = 0.004$ ) and early disease development (RR = 3.99, 95% CI [1.62-9.82],  $p = 0.003$ ). The AUC of the model was 0.763 (95%CI [0.679;0.847],  $p < 0.001$ ) and is illustrated in Figure 1.

## Model Presentation

A simple score chart for the application of the prognostic model is presented in Figures 2-4, which can be used to obtain approximations **of the relation between risk indicators and outcome** for individual patients. For example, a 65 years old patient with history of periodontitis, registering peri-implant disease in an implant of 11.5 mm of length with less than 4 years of follow-up at diagnostic and bone level located on the implants' coronal third, has a model score of 1.299 (log odds). According to Figure 3, this score corresponds to poor prognosis with risk of unfavorable outcome of approximately 80% at one-year post-diagnosis.

## Prognostic model validation

The prognostic model maintained the significance ( $p = 0.007$ ; Omnibus test of model coefficients) and calibration ( $p = 0.211$ ; Hosmer and Lemeshow test) in the validation set. The

discriminatory ability of the model slightly decreased in the validation set, with an AUC of 0.709 (95% CI [0.616;0.803],  $p < 0.001$ ) as illustrated in Figure 5.

## DISCUSSION

This study investigated potential prognostic factors for peri-implant disease. The aim of this study was not to evaluate the efficacy of surgical interventions in the treatment of peri-implant disease (considering that there was only one type of surgical intervention and that the attribution of the surgical intervention depended on several conditions), but to predict a patient's prognosis at the time of diagnosis. This paper described the development and validation process of a prognostic model based on patient and implant characteristics, to predict the one-year post-diagnostic outcome of implants with peri-implant disease.

The present study has strengths and limitations. The main strength of the present study is related to the lack of other studies constructing short-term prognostic models for implants with peri-implant disease. The innovative results can therefore be used to help in the decision-making process in the attempt to discriminate between good or poor prognosis of implants with peri-implant disease. Furthermore, the use of a cohort study design; a multivariable approach to design and analysis (as usually individual risk **assessment** is poor when based on just one **risk indicator**); the well-defined population; reporting the results according to the disease severity and including disease severity in the prognostic model controlling for the potential bias; the uniformity with cases from the same center using standardized protocols (for diagnostic, interventions and follow-up periods) represent further strengths.<sup>36-38</sup> Nevertheless, despite the standardized protocols, the attribution of a treatment modality (namely surgical intervention) did not depend only on local factors present at the implant site but also on the patient's acceptance, leading to variations in the use of the surgical intervention and representing a limitation. The formal randomization process during sampling aimed to address this issue, and

despite the non-significant association between the variable surgical intervention and the prognosis of the implant this result should be interpreted with caution considering the limitation described. A further limitation was the fact that the present study was conducted in a rehabilitation center with several units but at which the majority of patients were Portuguese. Although validated, prospective studies at multiple centers and with heterogeneous populations are needed in the future to further refine the model.

Prognosis consists in the estimation of the risk of a future outcome in individuals based on their clinical and non-clinical characteristics.<sup>37</sup> Despite the inclusion of prognosis as a principal concept of medicine by Hippocrates, prognostic research receive limited attention when compared with therapeutic and aetiological research,<sup>37</sup> being virtually inexistent in Implant Dentistry. Prognostic factors consist in clinical, molecular or pathologic characteristics of a patient or disease (a starting point) that are associated with a clinical outcome (an end point).<sup>36,39</sup> Hence, prognostic factors discriminate groups of patients with a different average prognosis and thus inform and enhance the basic prognosis,<sup>36</sup> being used to identify the likely progression of a patient's disease.

This is the first study to propose a model to quantitatively estimate the risk of unfavorable outcome in patients with peri-implant disease through a prognostic model. The largest amount of prognostic information was contained in the core of the five predictors included in the model: age, history of periodontitis, disease severity, implant length > 13 mm and early disease development. The predictors in our model are consistent with previously reported predictive markers associated with treatment outcome of implants with peri-implant disease namely: early disease development (disease diagnosed before four years of follow-up)<sup>27</sup> and bone loss,<sup>40,41</sup> both significantly associated with failure of peri-implant disease treatment. Charalampakis et al.<sup>27</sup> in a follow-up study of 245 patients after treatment of peri-implant disease, registered a follow-up under 4 years with failure of peri-implant disease treatment, being the only variable that remained significantly associated with the outcome in multivariable

analysis. Considering the quantitative analysis of the present study, early disease development was the most significant prognostic factor based on the relative risk. Lagervall and Jansson,<sup>40</sup> in a retrospective study to investigate the treatment outcome of peri-implantitis and to identify factors influencing the treatment success rate in 150 patients registered implants with bone loss exceeding 1/3 of the implant length to be significantly associated with failure of treatment. De Waal et al.<sup>41</sup> in a study investigating prognostic indicators for surgical treatment of peri-implant disease after 12 months in 74 patients, associated an average bone loss of 4 mm at baseline with a poor outcome. Disease severity was expected to significantly influence the prognostic of implants with peri-implant disease, as lower bone levels correspond not only to less implant capacity to respond to treatment but also for sustaining occlusal load, decreasing the probability of a good outcome. Early diagnosis of peri-implant disease is therefore essential to increase the probability of a good prognosis.

History of Periodontitis was identified as a prognostic factor in the present study and was previously reported to be a risk indicator for peri-implant disease.<sup>24,42</sup> Patients with history of periodontitis that received dental implants have previously demonstrated a tissue-destructive inflammatory response in the periodontium, with an exacerbated inflammatory response that may be activated in the development of peri-implant disease.<sup>43</sup> This mechanism may explain the fact that one in every four healthy individuals developed peri-implant disease, compared to 1.7 in each individual with history of periodontitis,<sup>44</sup> representing a potential predisposing factor.<sup>24</sup> This inflammatory burden may be the mechanism also influencing a poor prognosis of implants with peri-implant disease.

Implant length (implants >13 mm) were registered as a prognostic factor for poor outcome. This result should be interpreted within the context of the implants' macro and micro designs. Bone loss was measured in a standardized approach using the implant's coronal, middle or apical thirds, but this approach might give different absolute values of bone loss between implants of 7 mm of length (where the implant's coronal third would comprise up to 2.3 mm)

and implants of 18 mm of length (where the implant's coronal third would comprise up to 6 mm). Dental implants with peri-implant disease imply the presence of bone loss and attachment loss, exposing the implant surface to the oral environment through soft tissue recession or inducing the formation of peri-implant pockets, both potentially favoring the accumulation of bacterial plaque. In the presence of these conditions, the effective removal of bacterial plaque might be more difficult. Considering the micro design, the majority of implants in this sample was of anodically oxidized surface which according to previous studies on prognostic markers for the treatment of peri-implant disease implies a potential favorable environment for bacterial plaque accumulation in the presence of poor oral hygiene habits,<sup>41</sup> with bacteria expressing a more virulent and resistant profile in a mechanism of acute infection at early stage whose remission to healthy levels may be difficult considering the current treatment alternatives.<sup>27</sup>

In the present study, post-hoc analysis revealed that the distribution of bacterial plaque according to the implant length was significantly different between implants of up to 13 mm of length and implants of more than 13 mm of length: patients with longer implants exhibited more plaque accumulation, a condition that might negatively influence the prognosis and should be further investigated in new studies.

Age was significantly associated with a poor prognosis after one year of follow-up on the univariable analysis but not in the multivariable analysis when controlled for other variables of interest. The effect of age as a risk indicator for peri-implant disease was previously reported in clinical studies.<sup>11,45-47</sup> With increased age, a higher incidence of chronic systemic diseases is common with a potential effect of compromising directly or indirectly peri-implant health. This result may be associated with lower immunity and compromised healing capacity, contributing to the development of peri-implant disease when associated with history of periodontitis and cardiovascular disease and increasing the probability of a poor outcome.<sup>48</sup> Nevertheless, considering the prognosis of peri-implant disease, age might have secondary prognostic

significance when the remaining factors are controlled, judging by the results of studies evaluating prognostic markers in the treatment of peri-implant disease (age with a non-significant association with failure),<sup>27,41</sup> and confirmed by the results of the present study.

There are strengths and limitations in the use of these prognostic factors on the clinical setting: The strength of these particular prognostic factors rely on their determination being performed easily and reliably during follow-up appointments. The potential limitations may rely on the prognostic factor history of periodontitis that in complete edentulous patients is dependent on the patients' memory.

Several previously reported risk factors or potential confounders for peri-implant disease, including smoking and bacterial plaque, were also considered in our study, but were consequently not included in the final model. While bacterial plaque is still considered as an unproven cause of peri-implant disease,<sup>49,50</sup> previous literature suggested that bacterial plaque and smoking could potentially be a confounder for the incidence of peri-implant disease as they related to periodontitis.<sup>14,24</sup> Nevertheless, statistical analysis was performed in the present study to investigate the hypothesis of a confounding effect with the results failing to demonstrate a significant association of bacterial plaque or smoking with the outcome or any of the predictors used in the prognostic model. Furthermore in the current setting, smoking could be considered a potential predicate factor of treatment response rather than a prognostic factor. Despite the facts it seems advisable to recommend patients for smoking cessation and improvement of oral hygiene habits as part of the strategy to resolve peri-implant disease.<sup>27</sup>

The prognostic model was validated in a second sample of 120 patients (validation sample). The results obtained in the prognostic model indicate a high degree of significance ( $p < 0.001$  for the goodness of fit), together with a good discrimination ability for unfavorable outcome given by the AUC statistic above 70% in both the derivation set (0.7) and validation set (0.709). This qualitative interpretation is performed based on the limits of the AUC that range between 0.5 (no discrimination) and 1.0 (perfect discrimination) of patients with remission of

the disease or patients with progressive disease. A value of the AUC between 0.7 and 0.8 (as registered in the present study) implies considering the model to have good discrimination,<sup>51-53</sup> given that values rarely exceed 0.8 for risk estimation.<sup>45</sup> This validation is important for reliable application of models outside the respective development settings. As this represents the first prognostic model for implants with peri-implant disease, the model should be tested in other samples and populations in order to increase its external validity or may serve as a reference for the comparison of new model evaluating the prognosis of implants with peri-implant disease.

Given that peri-implant disease is a chronic disease, re-treatment may be necessary, and therefore larger well-designed RCTs with follow-ups longer than 1 year are needed.<sup>54</sup> The authors propose the current prognostic model to aid in the selection of patients for more efficient design of clinical trials in the investigation of treatment outcomes in patients with peri-implant disease, for example by excluding both patients with very poor or very good prognosis while performing covariate adjustment of a treatment effect.

The present study represents the first step of a long term evaluation of the outcome of peri-implant disease that is planned to be investigated during 5 years post-diagnosis with the current model estimated to be re-evaluated at 3-years and 5 years post-diagnosis.

Within the limitations of this study, a prognostic model that provided good discrimination between patients with good and poor outcome of peri-implant disease after 1-year of diagnosis is available. This model may be useful for providing representative information to patients with peri-implant disease on outcome expectations, for stratification and covariate adjustment in clinical trials, or as a topic for evaluating quality of care.

## REFERENCES

1. Pjetursson BE, Tan K, Lang NP, Brägger U, Egger M, Zwahlen M. A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:625-42.
2. Kwon T, Bain PA, Levin L. Systematic review of short- (5-10 years) and long-term (10 years or more) survival and success of full-arch fixed dental hybrid prostheses and supporting implants. *J Dent* 2014;42:1228-41.
3. Hjalmarsson L, Gheisarifar M, Jemt T. A systematic review of survival of single implants as presented in longitudinal studies with a follow-up of at least 10 years. *Eur J Oral Implantol* 2016;9:S155-62.
4. Albrektsson T. Consensus report of session IV. In: Lang NP, ed. *Proceedings of the First European Workshop on Periodontology*. London, UK: Quintessence, 1984; 365–369.
5. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: treatment of peri-implantitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jan 18;1:CD004970. doi: 10.1002/14651858.CD004970.pub5.
6. de Araújo Nobre M, Mano Azul A, Rocha E, Maló P, Salvado F. Attributable fractions, modifiable risk factors and risk stratification using a risk score for peri-implant pathology. *J Prosthodont Res* 2017;61:43-53. doi:10.1016/j.jpor.2016.03.004. Epub 2016 Mar 29.
7. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* 2008;35:S286-S291. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01274.x.
8. Atieh MA, Alsabeeha NH, Faggion CM Jr, Duncan WJ. The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2013;84:1586-98. doi: 10.1902/jop.2012.120592. Epub 2012 Dec 13.
9. Marcantonio C, Nicoli LG, Marcantonio Junior E, Zandim-Barcelos DL. Prevalence and Possible Risk Factors of Peri-implantitis: A Concept Review. *J Contemp Dent Pract* 2015;16:750-7.
10. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol* 2015;42:S158-71. doi: 10.1111/jcpe.12334.
11. de Araújo Nobre M, Maló P. Prevalence of periodontitis, dental caries, and peri-implant pathology and their relation with systemic status and smoking habits: Results of an open-cohort study with 22009 patients in a private rehabilitation center. *J Dent* 2017;67:36-42.
12. Lee CT, Huang YW, Zhu L, Weltman R. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2017;62:1-12.
13. Uribe R, Peñarrocha M, Sanchis JM, Garcia O. Marginal periimplantitis due to occlusal overload. A case report. *Med Oral* 2004; 9: 159–162.

14. Renvert S, Persson GR. Periodontitis as a potential risk factor for peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2009; 36:9S–14S.
15. Qian J, Wennerberg A, Albrektsson T. Reasons for marginal bone loss around oral implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012;14: 792–807.
16. Fu JH, Hsu YT, Wang HL. Identifying occlusal overload and how to deal with it to avoid marginal bone loss around implants. *Eur J Oral Implantol* 2012;5: 91S–103S.
17. Monje A, Catena A, Borgnakke WS. Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2017;44:636-648.
18. De Araújo Nobre M, Maló P, Gonçalves Y, Sabas A, Salvado F. Dental implants in diabetic patients: retrospective cohort study reporting on implant survival and risk indicators for excessive marginal bone loss at 5 years. *J Oral Rehabil* 2016; 43:863-870.
19. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Aass AM, Demirel K, Derks J, Figuero E, Giovannoli JL, Goldstein M, Lambert F, Ortiz-Vigon A, Polyzois I, Salvi GE, Schwarz F, Serino G, Tomasi C, Costa FO, Takenaka-Martinez S, Cota LO, Ferreira SD, Silva GL, Costa JE. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* 2012;39:173-81. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01819.x. Epub 2011 Nov 23.
20. Esposito M, Grusovin MG, De Angelis N, Camurati A, Campailla M, Felice P. The adjunctive use of light-activated disinfection (LAD) with FotoSan is ineffective in the treatment of peri-implantitis: 1-year results from a multicentre pragmatic randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol* 2013;6:109-19.
21. Magliocchetti N, Torchio P, Corrao G, Aricò S, Favilli S. Prognostic factors for long-term survival in cirrhotic patients after the first episode of liver decompensation. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:38-46.
22. Kemeny N, Braun DW Jr. Prognostic factors in advanced colorectal carcinoma. Importance of lactic dehydrogenase level, performance status, and white blood cell count. *Am J Med* 1983;74:786-94.
23. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008.
24. de Araújo Nobre M, Mano Azul A, Rocha E, Maló P. Risk factors of peri-implant pathology. *Eur J Oral Sci* 2015;123:131-9.
25. Chuang SK, Wei LJ, Douglass CW, Dodson TB. Risk factors for dental implant failure: a strategy for the analysis of clustered failure-time observations. *J Dent Res* 2002;81:572-577.
26. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20:569-577.

27. Charalampakis G, Rabe P, Leonhardt A, Dahlén G. A follow-up study of peri-implantitis cases after treatment. *J Clin Periodontol* 2011;38:864-71.
28. Ramanauskaite A, Baseviciene N, Wang HL, Tözüm TF. Effect of History of Periodontitis on Implant Success: Meta-Analysis and Systematic Review. *Implant Dent* 2014;23:687-96.
29. de Araújo Nobre MA, Maló P, Oliveira SH. The influence of implant location and position characteristics on periimplant pathology. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 2014;3:125-129.
30. de Araújo Nobre MA, Maló P. The influence of rehabilitation characteristics in the incidence of peri-implant pathology: a case-control study. *J Prosthodont* 2014;23:21-30.
31. de Araújo Nobre MA, Maló PS, Oliveira SH. Associations of clinical characteristics and interval between maintenance visits with peri-implant pathology. *J Oral Sci* 2014;56:143-50.
- 32. Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol* 2015;12:14. doi:10.1186/s12982-015-0037-4. eCollection 2015.**
33. Mombelli A, van Oosten MA, Schurch E Jr, Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol.* 1987;2:145-51.
34. Dupont WD, Plummer WD: 'Power and Sample Size Calculations for Studies Involving Linear Regression', *Controlled Clinical Trials* 1998; 19:589-601.
35. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373–1379.
36. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KG, Abrams K, Kyzas PA, Malats N, Briggs A, Schroter S, Altman DG, Hemingway H; PROGRESS Group. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS Med.* 2013;10:e1001380. doi:10.1371/journal.pmed.1001380. Epub 2013 Feb 5.
37. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ.* 2009;338:b375. doi:10.1136/bmj.b375.
38. Hansebout RR, Cornacchi SD, Haines T, Goldsmith CH. How to use an article about prognosis. *Can J Surg* 2009;52:328-336.
39. Webster JD, Dennis MM, Dervisis N, Heller J, Bacon NJ, Bergman PJ, Bienzle D, Cassali G, Castagnaro M, Cullen J, Esplin DG, Peña L, Goldschmidt MH, Hahn KA, Henry CJ, Hellmén E, Kamstock D, Kirpensteijn J, Kitchell BE, Amorim RL, Lenz SD, Lipscomb TP, McEntee M, McGill LD, McKnight CA, McManus PM, Moore AS, Moore PF, Moroff SD, Nakayama H, Northrup NC, Sarli G, Scase T, Sorenmo K, Schulman FY, Shoieb AM, Smedley RC, Spangler WL, Teske E, Thamm DH, Valli VE, Vernau W, von Euler H, Withrow SJ, Weisbrode SE, Yager J, Kiupel M; American College of Veterinary Pathologists' Oncology Committee. Recommended guidelines for the conduct and evaluation of prognostic studies in veterinary oncology. *Vet Pathol* 2011;48:7-18. doi:10.1177/0300985810377187. Epub 2010 Jul 27.

40. Lagervall M, Jansson LE. Treatment outcome in patients with peri-implantitis in a periodontal clinic: a retrospective study. *J Periodontology* 2013;84:1365-1373.
41. de Waal YC, Raghoobar GM, Meijer HJ, Winkel EG, van Winkelhoff AJ. Prognostic indicators for surgical peri-implantitis treatment. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:1485-1491. doi: 10.1111/clr.12584. Epub 2015 Mar 29.
42. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol* 2008;35:S292-S304. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01275.x.
43. Hultin M, Gustafsson A, Hallstrom H, Johansson LA, Ekfeldt A, Klinge B. Microbiological findings and host response in patients with periimplantitis. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:349-358
44. Casado PL, Pereira MC, Duarte ME, Granjeiro JM. History of chronic periodontitis is a high risk indicator for peri-implant disease. *Braz Dent J* 2013;24:136-41. doi: 10.1590/0103-6440201302006.
45. Marrone A, Lasserre J, Bercy P, Brex MC. Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clin Oral Implants Res* 2013;24:934-40. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02476.x. Epub 2012 May 3.
46. Konstantinidis IK, Kotsakis GA, Gerdes S, Walter MH. Cross-sectional study on the prevalence and risk indicators of peri-implant diseases. *Eur J Oral Implantol* 2015;8:75-88.
47. Poli PP, Beretta M, Grossi GB, Maiorana C. Risk indicators related to peri-implant disease: an observational retrospective cohort study. *J Periodontal Implant Sci* 2016;46:266-76.
48. Renvert S, Aghazadeh A, Hallström H, Persson GR. Factors related to peri-implantitis - a retrospective study. *Clin Oral Implants Res* 2014;25:522-9. doi: 10.1111/clr.12208. Epub 2013 Jun 17.
49. Cecchinato D, Parpaiola A, Lindhe J. Mucosal inflammation and incidence of crestal bone loss among implant patients: a 10-year study. *Clin Oral Implants Res* 2014;25:791-796.
50. Fransson C, Wennstrom J, Berglundh T. Clinical characteristics at implants with a history of progressive bone loss. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:142-147.
51. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1209-27.
52. Selvarajah S, Kaur G, Haniff J, Cheong KC, Hiong TG, van der Graaf Y, Bots ML. Comparison of the Framingham Risk Score, SCORE and WHO/ISH cardiovascular risk prediction models in an Asian population. *Int J Cardiol* 2014;176:211-8.
53. Ramírez-Prado D, Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM, Carbonell-Torregrosa MÁ, Martínez-Díaz AM, Martínez-St John DR, Gil-Guillén VF. A four-year cardiovascular risk score for type 2 diabetic inpatients. *PeerJ* 2015;3:e984. doi: 10.7717/peerj.984. eCollection 2015.

54. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Treatment of peri-implantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol* 2012;5:S21-S41.

TABLES

Table 1. Sample characteristics in the derivation and validation sets of patients with Peri-implant disease (total, mild disease and severe disease thresholds). Percentages are indicated according to columns.

Variables	Derivation set (%)			Validation set (%)		
	Total Sample	Mild disease	Severe disease	Total sample	Mild disease	Severe disease
<b>Demographics</b>						
Number of patients	120 (100%)	54 (45%)	66 (55%)	120 (100%)	62 (51.7%)	58 (48.3%)
Average age (standard deviation)	58.6 (10.5)	56.7 (9.8)	60 (10.9)	58.6 (10.8)	58.6 (11.5)	58.6 (10.1)
<b>Gender</b>						
Female	73 (60.8%)	31 (57.4%)	42 (63.6%)	69 (57.5%)	28 (45.2%)	41 (70.7%)
Male	47 (39.2%)	23 (42.6%)	24 (36.4%)	51 (42.5%)	34 (54.8%)	17 (29.3%)
<b>Implant status</b>						
Survival	55 (45.8%)	31 (57.4%)	24 (36.4%)	53 (44.2%)	31 (50.8%)	22 (37.9%)
Failure	65 (54.2%)	23 (42.6%)	42 (63.6%)	66 (55.0%)	30 (49.2%)	36 (62.1%)
<b>History of Periodontitis</b>						
Absence	29 (24.2%)	14 (25.9%)	15 (22.7%)	30 (25.0%)	16 (25.8%)	14 (24.1%)
Presence	91 (75.8%)	40 (74.1%)	51 (77.3%)	90 (75.0%)	46 (74.2%)	44 (75.9%)
<b>Systemic comorbidities</b>						
Absence	79 (65.8%)	35 (64.8%)	44 (66.7%)	80 (66.7%)	41 (66.1%)	39 (67.2%)
Presence	41 (34.2%)	19 (35.2%)	22 (33.3%)	40 (33.3%)	21 (33.9%)	19 (32.8%)
<b>Smoking</b>						
Non-smoker	77 (64.2%)	37 (68.5%)	40 (60.6%)	81 (67.5%)	42 (67.7%)	39 (67.5%)
Smoker	43 (35.8%)	17 (31.5%)	26 (39.4%)	39 (32.5%)	20 (32.3%)	19 (32.8%)
<b>Proximity of implants / teeth</b>						
Absence	86 (71.7%)	42 (77.8%)	44 (66.7%)	93 (77.5%)	48 (77.4%)	45 (77.6%)
Presence	34 (28.3%)	12 (22.2%)	22 (33.3%)	27 (22.5%)	14 (22.6%)	13 (22.4%)
<b>Type of implant surface</b>						
Machined	5 (4.2%)	2 (3.7%)	3 (4.5%)	7 (5.8%)	4 (6.5%)	3 (5.2%)
Anodically oxidized	115 (95.8%)	52 (96.3%)	63 (95.5%)	113 (94.2%)	58 (93.5%)	55 (94.8%)
<b>Implant position per arch</b>						
Maxilla	66 (55%)	29 (53.7%)	37 (56.1%)	65 (54.2%)	21 (33.9%)	34 (58.6%)
Mandible	54 (45%)	25 (46.3%)	29 (43.9%)	55 (45.8%)	41 (66.1%)	24 (41.4%)
<b>Implant position in the arch</b>						
Anterior	49 (40.8%)	21 (38.9%)	28 (42.4%)	42 (35.0%)	22 (35.5%)	20 (34.5%)
Posterior	71 (59.2%)	33 (61.1%)	38 (57.6%)	78 (65.0%)	40 (64.5%)	38 (65.5%)
<b>Time of follow-up at diagnosis*</b>						
>/= 4 years	69 (57.5%)	28 (51.9%)	41 (62.1%)	65 (54.2%)	37 (59.7%)	28 (48.3%)
< 4 years	51 (42.5%)	26 (48.1%)	25 (37.9%)	55 (45.8%)	25 (40.3%)	30 (51.7%)
<b>Implant length</b>						
</= 13 mm	62 (51.7%)	27 (50%)	35 (53%)	58 (48.3%)	28 (45.2%)	30 (51.7%)
> 13 mm	58 (48.3%)	27 (50%)	31 (47%)	62 (51.7%)	34 (54.8%)	28 (48.3%)
<b>Abutment height</b>						
No abutment	11 (9.2%)	8 (14.8%)	3 (4.5%)	7 (5.8%)	2 (3.2%)	5 (8.6%)
1 mm	27 (22.5%)	13 (24.1%)	14 (21.2%)	26 (21.7%)	12 (19.4%)	14 (24.1%)
2 mm	36 (30.0%)	13 (24.1%)	23 (34.8%)	36 (30.0%)	22 (35.5%)	14 (24.1%)
3 mm	27 (22.5%)	10 (18.5%)	17 (25.8%)	23 (19.2%)	7 (11.3%)	16 (27.6%)
4 mm	15 (12.5%)	6 (11.1%)	9 (13.6%)	24 (20.0%)	17 (27.4%)	7 (12.1%)
5 mm	3 (2.5%)	3 (5.6%)	0 (0%)	4 (3.3%)	2 (3.2%)	2 (3.4%)
6 mm	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0 (0%)	0 (0.0%)	0 (0%)	0 (0%)

<b>Type of rehabilitation</b>						
Single tooth	35 (29.2%)	18 (33.3%)	17 (25.8%)	37 (30.8%)	16 (25.8%)	21 (36.2%)
Partial	15 (12.5%)	7 (13%)	8 (12.1%)	10 (8.3%)	6 (9.7%)	4 (6.9%)
Full-arch	70 (58.3%)	29 (53.7%)	41 (62.1%)	73 (60.8%)	40 (64.5%)	33 (56.9%)
<b>Type of material used in the restoration</b>						
Full-ceramic	12 (10.0%)	9 (16.7%)	3 (4.5%)	8 (6.7%)	6 (9.7%)	2 (3.4%)
Metal-ceramic	52 (43.3%)	19 (35.2%)	33 (50.0%)	48 (40.0%)	25 (40.3%)	23 (39.7%)
Metal-acrylic resin	44 (36.7%)	17 (31.5%)	27 (40.9%)	44 (36.7%)	22 (35.5%)	22 (37.9%)
Full-acrylic resin	12 (10.0%)	9 (16.7%)	3 (4.5%)	20 (16.7%)	9 (14.5%)	11 (19.0%)
<b>Type of opposing dentition</b>						
Removable prosthesis	1 (0.8%)	0 (0%)	1 (1.5%)	2 (1.7%)	2 (3.2%)	0 (0%)
Natural teeth	57 (47.5%)	29 (53.7%)	28 (42.4%)	61 (50.8%)	34 (54.8%)	27 (46.6%)
Fixed prosthesis over natural teeth	1 (0.8%)	0 (0%)	1 (1.5%)	3 (2.5%)	2 (3.2%)	1 (1.7%)
Implant supported fixed prosthesis	61 (50.8%)	25 (46.3%)	36 (54.5%)	54 (45.0%)	24 (38.7%)	30 (51.7%)
<b>Bacterial plaque</b>						
Absence	24 (20%)	16 (29.6%)	8 (12.1%)	24 (20%)	9 (14.5%)	15 (25.9%)
Presence	96 (80%)	38 (70.4%)	58 (87.9%)	96 (80%)	53 (85.5%)	43 (74.1%)
<b>Bleeding</b>						
Absence	17 (14.2%)	8 (14.8%)	9 (13.6%)	20 (16.7%)	8 (12.9%)	12 (20.7%)
Presence	103 (85.8%)	46 (85.2%)	57 (86.4%)	100 (83.3%)	54 (87.1%)	46 (79.3%)
<b>Probing pocket depth in millimeters</b>						
<= 6 mm	108 (90%)	51 (94.4%)	57 (86.4%)	107 (89.2%)	53 (85.5%)	54 (93.1%)
> 6 mm	12 (10%)	3 (5.6%)	9 (13.6%)	13 (10.8%)	9 (14.5%)	4 (6.9%)
<b>Bone level at diagnosis</b>						
Implants' coronal third	54 (45%)	54 (100%)	0 (0%)	62 (51.7%)	62 (100%)	0 (0%)
Implants' middle third	66 (55%)	0 (0%)	66 (100%)	58 (48.3%)	0 (0%)	58 (100%)
<b>Mechanical complications</b>						
Absence	115 (95.8%)	52 (96.3%)	63 (95.5%)	115 (95.8%)	59 (95.2%)	56 (96.6%)
Presence	5 (4.2%)	2 (3.7%)	3 (4.5%)	5 (4.2%)	3 (4.8%)	2 (3.4%)
<b>Therapeutic approach</b>						
Non-surgical	100 (83.3%)	48 (88.9%)	52 (78.8%)	97 (80.8%)	55 (88.7%)	42 (72.4%)
Surgical	20 (16.7%)	6 (11.1%)	14 (21.2%)	23 (19.2%)	7 (11.3%)	16 (27.6%)

\* Follow-up of the derivation set: Average (standard deviation): 60 months (+/- 32 months); range: 13 to 162 months.  
Follow-up of the validation set: Average (standard deviation): 62 months (+/-31 months); range: 14 to 162 months.

Table 2. Univariable and multivariable logistic regression analysis for bad prognosis of Peri-implant disease.

Variables	Relative Risk (RR) Crude values (95%CI)	p-value	Relative Risk (RR) Adjusted values (95%CI) <sup>a</sup>	p-value	Beta value
Age	1.04 (1.01;1.08)	p=0.030	1.04 (0.99;1.08)	p=0.105	0.035
Gender (male)	0.71 (0.34;1.48)	p=0.357			
History of Periodontitis	3.56 (1.46;8.68)	p=0.005	3.13 (1.15;8.55)	p=0.026	1.142
Systemic complications	1.13 (0.53;2.40)	p=0.760			
Smoking	1.49 (0.70;3.18)	p=0.302			
Proximity of implants/teeth	0.67 (0.30;1.49)	p=0.327			
Implant surface (machined)	5.02 (0.54;46.31)	p=0.155			
Implant position (maxilla)	1.36 (0.66;2.80)	p=0.408			
Implant position (posterior)	1.08 (0.52;2.24)	p=0.840			
Early disease development (< 4 years)	2.45 (1.16;5.20)	p=0.019	3.99 (1.62;9.82)	p=0.003	1.383
Implant length (>13mm)	2.84 (1.35;5.99)	p=0.006	3.52 (1.48;8.37)	p=0.004	1.258
Abutment height		p=0.539			
No abutment	1.0 (reference)				
1 mm	2.48 (0.54;11.40)				
2 mm	2.98 (0.68;13.09)				
3 mm	4.53 (0.97;21.14)				
4 mm	5.33 (0.97;29.39)				
5 mm	-				
6 mm	-				
Type of rehabilitation		p=0.112			
Full-arch	1.0 (reference)				
Single tooth	0.59 (0.26;1.35)				
Partial	0.31 (0.10;1.02)				
Type of material used in restoration		p=0.287			
Full-ceramic	1.0 (reference)				
Metal-ceramic	0.57 (0.16;2.02)				
Metal-acrylic resin	1.25 (0.34;4.59)				
Acrylic resin	1.0 (0.20;5.07)				
Type of opposing dentition		p=0.660			
Implant-supported prosthesis	1.0 (reference)				
Removable prosthesis	-				
Natural teeth	0.63 (0.30;1.30)				
Fixed prosthesis natural teeth	-				
Bacterial plaque	2.33 (0.92;5.86)	p=0.071			
Bleeding	2.46 (0.84;7.16)	p=0.099			
Probing pocket depth (>6mm)	2.79 (0.72;10.85)	p=0.140			
Disease severity (severe disease-bone level implants' middle 1/3)	2.36 (1.13;4.93)	p=0.022	3.26 (1.37;7.81)	p=0.008	1.183
Mechanical complications	1.28 (0.21;7.97)	p=0.790			
Therapeutic approach (surgical)	1.71 (0.63;4.66)	p=0.290			

<sup>a</sup> p < 0.001 (Omnibus test); p = 0.350 (Hosmer and Lemeshow test); R<sup>2</sup> = 0.315;

logit(p)= -4.584 + 0.035 (age in life years) + 1.142 (history of periodontitis) + 1.383 (early disease development- less than 4 years of follow-up) + 1.258 (implant length > 13 mm) + 1.183 (severe peri-implant disease status - bone level on implants' middle third)

FIGURES

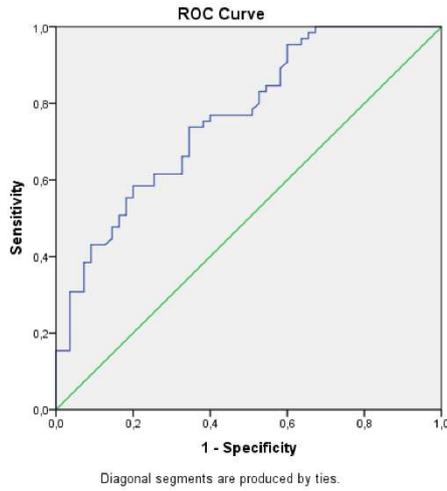


Fig. 1. Receiver operating characteristic curve illustrating the performance of the prognostic model on the derivation set (Area under the curve = 0.763 95%CI [0.679;0.847], standard error = 0.043,  $p < 0.001$ ).

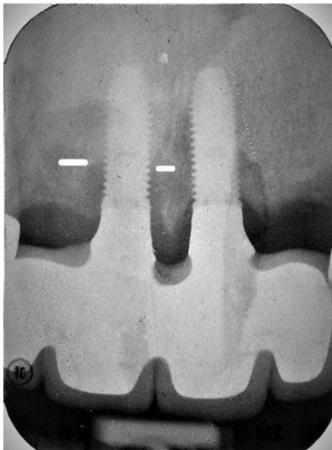


Fig. 2. Baseline periapical radiograph at disease diagnosis of implant #11 with bone level located on the implant's 5<sup>th</sup> thread.

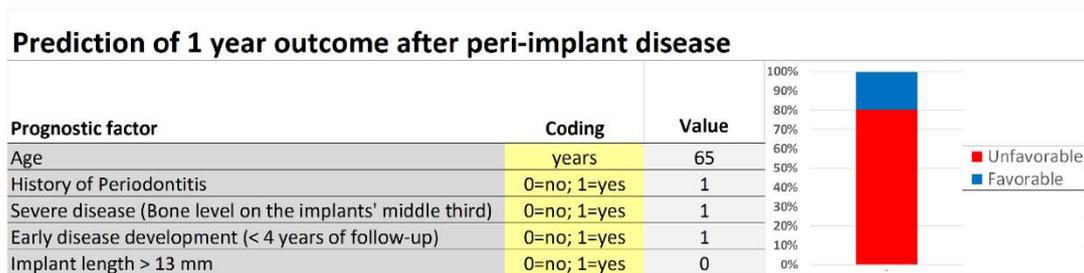


Fig. 3. Screenshot illustrating the calculation of probability for the **association between the risk indicators and the outcome**. The **risk assessment** was calculated for a 65 years old patient with history of Periodontitis, severe disease state with bone level located on the implants' middle third, early disease development with diagnosis before the 4 years of follow-up, and the implant

with 11.5 mm of length. The prognostic model yielded an unfavorable prognostic with 80% probability.



Fig. 4. Evaluation periapical radiograph of implant #11 exhibiting further progression of the disease with the bone level located on the implant's 9<sup>th</sup> thread.

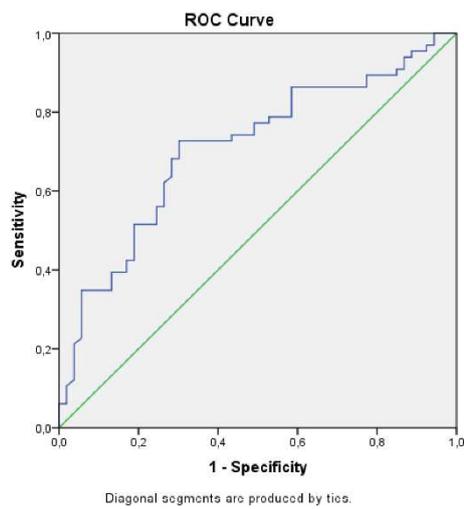


Fig. 5. Receiver operating characteristic curve illustrating the performance of the prognostic model on the validation set (Area under the curve = 0.709 95%CI [0.616;0.803], standard error = 0.048,  $p < 0.001$ ).

Lisboa, 11 de novembro de 2019

Miguel de Araújo Nobre