



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS NA FASE HIGIÉNICA DO
TRATAMENTO DA PERI-IMPLANTITE**

Trabalho submetido por
Mafalda de Oliveira Neves Bettencourt de Medeiros
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS NA FASE HIGIÉNICA DO
TRATAMENTO DA PERI-IMPLANTITE**

Trabalho submetido por
Mafalda de Oliveira Neves Bettencourt de Medeiros
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Mestre Alexandre Miguel Santos

e coorientado por
Mestre Paulo Sobral Mascarenhas

Setembro de 2021

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Mestre Alexandre Santos. Por ter-me aceite após todas as adversidades do início deste trabalho e pela disponibilidade e ajuda durante o projeto.

Ao meu coorientador, Mestre Paulo Mascarenhas, pela paciência e pela célere resposta nos momentos em que me senti mais perdida ao longo deste trabalho.

À minha família, que sempre acreditou nas minhas capacidades e fez de tudo, dentro dos possíveis, para que este sonho se tornasse realidade

A todos que, por telemóvel, foram a minha companhia da universidade até casa, não sabem o quão essenciais foram.

A todos os que me fizeram sentir em casa, mesmo estando longe, e que permitiram que 1445 km não parecessem assim tão difíceis.

Aos meus amigos do Mestrado Integrado em Medicina Dentária 2016-2021, por estes 5 anos que serão para a vida. Em especial, às minhas parceiras de box, Carolina Pintor e Madalena Belmar da Costa, por me aturarem nos dias piores e pelas histórias e gargalhadas partilhadas tornando os dias de clínica melhores.

Dirijo um agradecimento especial à minha irmã Raquel, e avós, Maria da Conceição e Manuel, por me darem a oportunidade de concluir este curso.

E um agradecimento final, ao Instituto Universitário Egas Moniz. Foi um prazer e até sempre.

RESUMO

Introdução: Segundo a nova classificação de 2017, a peri-implantite é uma condição patológica inflamatória associada à placa bacteriana ao redor dos implantes dentários e com a perda progressiva do osso de suporte. Uma vez que o tratamento não-cirúrgico é pouco eficaz no tratamento da peri-implantite, novas abordagens terapêuticas estão a ser estudadas, entre elas o uso de probióticos, que dependendo da dose administrada poderão ser benéficos para o hospedeiro.

Objetivo: O principal objetivo desta revisão é, através de evidência científica atual, avaliar se existe algum benefício no uso de probióticos como abordagem terapêutica não-cirúrgica no tratamento da peri-implantite.

Materiais e Métodos: A pergunta de pesquisa (PICO) é então formulada e os critérios de inclusão e exclusão definidos a partir da mesma. Foram incluídos estudos de língua portuguesa, inglesa e espanhola, em que tenham sido administrados probióticos em pacientes com peri-implantite. Para a exclusão de estudos os critérios usados foram a utilização de antimicrobianos antes do tratamento da peri-implantite e estudos que não fossem ensaios clínicos. As bases de dados eletrônicas PubMed, Web of Science, Scopus e B-on foram analisadas até 27 de maio de 2021 e os estudos selecionados foram sujeitos ao Rob 2, para determinar o risco de viés.

Resultados: Da análise de 135 resumos e títulos foram selecionados 8 artigos para leitura integral, dos quais somente 3 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática. Todos os estudos mostraram redução significativa em algum dos parâmetros clínicos (Dois na PS $p < 0.05$ e $p < 0.05$; Um no IPI $p < 0.002$; Dois no HSI $p < 0.045$ e $p < 0.001$, e um nas amostras microbiológicas $p < 0.001$ e $p < 0.040$). A elevada heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos poderá influenciar os resultados obtidos.

Conclusão: De modo geral os probióticos ajudam na melhoria dos sinais clínicos da doença, mas são necessários mais ensaios clínicos, com número de indivíduos e períodos de follow-up maiores.

Palavras-chave: Probióticos, *Lactobacillus*, Peri-implantite, Tratamento da Peri-implantite.

ABSTRACT

Introduction: According to the new 2017 classification, peri-implantitis is an inflammatory pathological condition associated with bacterial plaque that occurs around dental implants and with the progressive loss of supporting bone. Since non-surgical treatment show low effectiveness in the treatment of peri-implantitis, new therapeutic approaches are being studied, including the use of probiotics, which, depending on the administered dose, can provide benefits to the host.

Objective: The main objective of this work is through current scientific evidence, know if there is any benefit in the use of probiotics as a non-surgical approach in the treatment of peri-implantitis.

Materials and Methods: The research question (PICO) is then formulated and the inclusion and exclusion criteria defined from it. Studies written in Portuguese, English and Spanish were included, in which probiotics were administered in patients with peri-implantitis. For the exclusion of studies, the criteria used were the use of antimicrobials before the treatment of peri-implantitis and studies that were not clinical trials. The electronic databases PubMed, Web of Science, Scopus and B-on were analyzed until May 27, 2021 and selected studies were subjected to Rob 2 to determine the risk of bias.

Results: From the analysis of 135 abstracts and titles, 8 articles were selected for full reading, of which only 3 articles were included in this systematic review. All studies showed a significant reduction in some of the clinical parameters (Two in PS $p < 0.05$ and $p < 0.05$; One in IPI $p < 0.002$; Two in HSI $p < 0.045$ and $p < 0.001$, and one in microbiological samples $p < 0.001$ and $p < 0.040$). The high methodological heterogeneity of the included studies may be affecting the results obtained

Conclusion: In general, probiotics improve clinical signs of the disease, but more clinical trials are needed, with a longer number of subjects and longer follow-up periods.

Keywords: Probiotics, *Lactobacillus*, Peri-implantitis, Peri-implantitis treatment

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	11
I.1. Peri-implantite.....	11
I.1.1. Definição	11
I.1.1.1. Sinais clínicos.....	12
I.1.1.2. Sinais histológicos.....	12
I.1.2. Biomarcadores.....	13
I.1.3. Etiopatogenia.....	15
I.1.4. Diagnóstico.....	17
I.1.5. Abordagem terapêutica.....	19
I.1.5.1. Abordagem não cirúrgica	19
I.1.5.1.1. Tratamento mecânico	19
I.1.5.2. Tratamento antibiótico	20
I.1.5.1.3. Tratamento anti-séptico	20
I.1.5.2. Abordagem cirúrgica.....	21
I.1.5.2.1. Cirurgia ressetiva.....	21
I.1.5.2.2. Cirurgia regenerativa.....	21
I.1.6. Protocolos de tratamento da peri-implantite	21
I.2. Probióticos.....	23
I.2.1. Características	23
I.2.2. Mecanismos de ação	24
I.2.2.1. Interação com a microbiota.....	24
I.2.2.2. Estimulação do sistema imunitário	26
I.3. Probióticos e peri-implantite	26
II. MATERIAIS E MÉTODOS	29
II.1. Questão da pesquisa.....	29
II.2. Estratégia de pesquisa.....	29
II.3. Critérios de seleção	30
II.4. Seleção de estudos	30
II.5. Risco de viés	30
III. RESULTADOS.....	33
III.1. Seleção de estudos e fluxograma	33
III.2. Características dos estudos incluídos.....	34
III.3. Plano de tratamento	36

III.4.	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	37
III.5.	Principais <i>Outcomes</i> dos estudos.....	38
III.5.1.	PS – Profundidade de Sondagem.....	38
III.5.2.	IP – Índice de Placa.....	39
III.5.3.	HS – Hemorragia à sondagem.....	40
III.5.4.	Amostras Microbiológicas.....	41
IV.	DISCUSSÃO.....	43
V.	CONCLUSÃO.....	49
VI.	PERSPETIVAS FUTURAS.....	49
VII.	BIBLIOGRAFIA.....	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esquema ilustrativo das bactérias, fungos e vírus habitualmente presentes na peri-implantite.

Figura 2: Esquema ilustrativo do protocolo CISP (“Cumulative Interceptive Supportive Treatment”), adaptado de Robertson et al. 2015.

Figura 3: Esquema ilustrativo do protocolo CMM (“Complex management and Maintenance”), adaptado de Ramanauskaite et al. 2016.

Figura 4: Esquema representativo da seleção dos estudos a incluir na revisão, Fluxograma.

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Tabela apresentando o risco de viés dos estudos incluídos.

Tabela 2: Tabela apresentando as características gerais dos estudos incluídos.

LISTA DE ABREVIATURAS

- **AAP**: “American Academy of Periodontology”;
- **aPDT**: Terapia fotodinâmica antimicrobiana;
- **BAL** – Bacterias Ácido Láticas
- **HS**: Hemorragia à sondagem;
- **HSI**: Hemorragia à sondagem ao nível do implante;
- **CatK**: Catepsina K;
- **CFU**: Unidade de formação de colônias
- **CIST**: “Cumulative Interceptive Supportive Treatment”;
- **CMM**: “Complex Management and Maintenance”;
- **CyPA**: Ciclofilina/proteína peptidil prolil cis-trans isomerase A;
- **EDTA**: ácido Etilenodiaminotetracético
- **EFP**: “European Federation of Periodontology”;
- **Emmprin**: Proteína transmembrana indutora de metaloproteinase de matriz extracelular
- **FMBS**: “Full mouth bleeding score”;
- **FMPS**: “Full mouth plaque score”;
- **WHO/FAOUS**: “World Health Organization e Food and Agriculture Organization of the United States”;
- **IG**: Índice gengival;
- **IgA**: Imunoglobulina A
- **IP**: Índice de placa;
- **IPI**: Índice de placa ao nível do implante;
- **IL-1 β** : Interleucina 1 beta;
- **IL-6**: Interleucina 6;

- **IL-8**: Interleucina 8;
- **IL-17**: Interleucina 17;
- **mSBI**: “Modified sulcus bleeding index”;
- **MMP**: Matriz Metaloproteinases
- **MMP 8**: Matriz Metaloproteinases-8;
- **MMP 9**: Matriz Metaloproteinases-9;
- **MMP 13**: Matriz Metaloproteinases-13;
- **MCP-1**: proteína quimioatraente de monócitos-1;
- **PEEK**: Plástico polietereetercetona;
- **PS**: Profundidade de sondagem;
- **PICF**: Fluido crevicular peri-implantar;
- **PISF**: Fluido sulcular peri-implantar;
- **RCT**: Ensaios randomizados controlados
- **TLR**: Recetor tipo Toll;
- **TLR4**: Recetor tipo Toll 4;
- **TNF- α** : Factor de necrose tumoral alfa;
- **Th1**: Células T helper 1;
- **Th2**: Células T helper 2.

I. INTRODUÇÃO

I.1. Peri-implantite

Os implantes dentários são usados na reabilitação da função, estética e sobrevida a longo prazo do paciente para condições parcial/totalmente edêntulas desde 1970, altura que foram usados pela primeira vez por Branemark, com uma taxa de sucesso de 90% (Do et al., 2020; Mohajerani et al., 2017; Passi et al., 2017).

O sucesso dos implantes depende de várias vertentes como a localização em que são colocados, da condição física do paciente, da experiência do cirurgião, da precisão da técnica cirúrgica e do tipo de implante (Hadi et al., 2011). Apesar dos implantes terem um elevado índice de sucesso e sobrevivência, podem-se desenvolver complicações que levam ao fracasso do implante. As complicações podem ser classificadas como falhas precoces, em que o problema recai no estabelecimento da osteointegração, ou falhas tardias caracterizadas por perda da osteointegração já estabelecida (Do et al., 2020; Galofré et al., 2018).

No início, as falhas por causas biológicas são mais comuns, quer por não haver um contacto próximo entre implante e osso, quer por não ocorrer a aposição óssea ou por haver formação de um tecido fibroso entre o implante e o osso, ocorrendo antes da aplicação de carga funcional. Após a aplicação da carga funcional outras falhas são detetadas pelo aparecimento da mobilidade implantar e confirmada por radiografias. Estas poderão ter causas biológicas ou biomecânicas (Mohajerani et al., 2017). Um tipo de falha tardia que pode ocorrer, e considerada uma das principais causas do fracasso do implante é a complicação biológica conhecida por Doença Peri-implantar (Galofré et al., 2018), que se divide em mucosite peri-implantar e peri-implantite.

I.1.1. Definição

O termo Peri-implantite foi inicialmente proposto pelos investigadores Mombelli et al. (1987) que o caracterizaram como uma infeção local específica potencialmente desenvolvida por microorganismos patogénicos, principalmente pertencentes ao grupo de bastonetes anaeróbios gram-negativos. No entanto, este termo sofreu inúmeras alterações

ao longo dos anos. Sendo que a alteração mais recente ocorreu de 9-11 de novembro de 2017 altura em que a “American Academy of Periodontology” (AAP) e a “European Federation of Periodontology” (EFP) formaram um comité organizador com o intuito de atualizar a classificação das doenças periodontais e condições de 1999 e desenvolver um esquema similar para as doenças peri-implantares. Ficou assim conhecido como o “2017 World Workshop: A new classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions” (Caton et al., 2018).

Atualmente, a definição preconizada da Peri-implantite consiste numa “condição patológica associada à placa que ocorre no tecido ao redor dos implantes dentários, caracterizada por inflamação na mucosa peri-implantar e subsequente perda progressiva do osso de suporte” (Schwarz et al., 2018). É uma perda irreversível que ocorre após a remodelação óssea considerada biológica e que tem como principal fator etiológico a presença de placa bacteriana.

Além de se ter começado a definir de forma padronizada a Peri-implantite o grupo de trabalho 4 do Workshop Mundial de 2017, também determinou alguns sinais clínicos e histológicos frequentemente encontrados em pacientes com peri-implantite (Berglundh et al., 2018).

I.1.1.1. Sinais clínicos

- Inflamação, como edema e rubor;
- Hemorragia à sondagem (HS) e/ou Supuração;
- Aumento da profundidade de sondagem; e/ou Recessão gengival;
- Perda óssea radiográfica em comparação com exames anteriores, caracterizada por defeito ósseo ao redor do implante.

(Belibasakis & Manoil, 2021; Schwarz et al., 2018; Steffens & Marcantonio, 2018; Renvert et al., 2018).

I.1.1.2. Sinais histológicos

- Lesões peri-implantares estendem-se para apical do epitélio do sulco;
- Maior quantidade de células plasmáticas, macrófagos e granulócitos polimorfonucleares e em maior densidade do que na periodontite;
- Maior densidade de estruturas vasculares externas e laterais ao infiltrado celular.

Algumas condições anatómicas que poderão justificar tais diferenças nos sinais clínicos e histológicos:

- Implantes osteointegrados estão diretamente ancorados ao osso, sem presença de ligamento periodontal. A falta de ligamento periodontal limita o suprimento sanguíneo aos vasos suprapariosteos, restringindo a quantidade de nutrientes e células imunes que podem atuar nos estágios iniciais de infecção;
- Fibras do tecido conjuntivo gengival supracrestais possuem uma orientação paralela à superfície do implante, ao contrário dos dentes naturais em que estas fibras se encontram na perpendicular. A organização anatómica das fibras reduz a barreira física contra a invasão bacteriana na submucosa e coloca os tecidos peri-implantares mais susceptíveis a trauma oclusal.

(Berglundh et al., 2018; Mello et al., 2014; Salvi et al., 2017; Schmid et al., 2021; Schwarz et al., 2018; Renvert & Polyzois, 2018).

São as diferenças acima mencionadas, que levam a Peri-implantite a apresentar uma taxa de progressão não-linear, mais rápida e agressiva do que a periodontite (Berglundh et al., 2018; Kalsi et al., 2021).

I.1.2. Biomarcadores

Um biomarcador é um parâmetro medido e avaliado de forma objetiva que auxilia na identificação de processos biológicos e patogênicos que ocorrem naturalmente, e ainda, possíveis respostas a uma intervenção terapêutica (Alassy et al., 2019). São características quantificáveis que auxiliam no diagnóstico e na escolha do protocolo de tratamento específico. No caso da peri-implantite, estes são recolhidos de amostras de biópsias e do fluido sulcular peri-implantar (PISF)/fluido crevicular peri-implantar (PICF), fluido secretado em resposta a estímulos periodontopatogênicos subgengivalmente (Kalsi et al., 2021).

Alguns dos principais biomarcadores da peri-implantite são as citocinas pro-inflamatórias, tais como: a interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina 6 e o fator de necrose

tumoral alfa (TNF- α); e enzimas, das quais: as Matriz Metaloproteinases-8, 9 e 13 (MMP-8, MMP-9 e MMP-13), a mieloperoxidase, a elastase e a catepsina K (CatK). Yang et al. (2018) estudou ainda outros possíveis biomarcadores como a interação Emmprin-CyPA, que se correlaciona com a presença da MMP9, sendo CyPA uma proteína peptidil prolil cis-trans isomerase A, também conhecida por ciclofilina A e Emmprin uma proteína transmembrana indutora de metaloproteinase de matriz extracelular. Níveis elevados destes parâmetros no PICF estão associado a inflamação à volta dos implantes e são possíveis indicadores do início e progressão da peri-implantite. Pode-se assim concluir que os principais marcadores são a IL-1 β , o TNF- α e a MMP-8 (Alassy et al., 2019; Dursun & Tözüm, 2016).

A IL-1 β e o TNF- α são citocinas secretadas pelas células do epitélio gengival e células dendríticas, e pelos fibroblastos do tecido conjuntivo, neutrófilos e macrófagos. Tanto a IL-1 β como a TNF- α induzem a produção e secreção de MMP-8 (Allasy et al., 2019).

A IL-1 β , predominantemente produzida pelos macrófagos, é um fator comum da inflamação. Pode ativar a resposta inflamatória da maioria das células, aumentar a expressão de moléculas de adesão produzidas pelas células endoteliais e promover a passagem de leucócitos através da parede dos vasos sanguíneos durante uma resposta imune (Yang et al., 2018). Tem também um papel ativo no aumento do fluxo sanguíneo local e ativação do “turnover” do tecido conjuntivo por meio da estimulação da secreção de MMP pelos osteoclastos, fibroblastos e neutrófilos (Barksby et al. 2007). É das citocinas mais importantes na formação osteoclástica e na reabsorção do osso (Allasy et al., 2019).

Outras características da IL-1 β são a capacidade de induzir a expressão de proteínas tais como as citocinas/quimiocinas, e a capacidade de induzir a síntese de óxido nítrico e de MMPs, que vão consequentemente ativar a cascata de inflamação (Kalsi et al., 2021).

A TNF- α produzida em níveis elevados induz a apoptose dos fibroblastos e reduz a capacidade de reparação do tecido peri-implantar (Dursun & Tözüm, 2016).

A MMP-8, também conhecida por colagenase-2, é produzida por neutrófilos, fibroblastos e osteoclastos (Allasy et al., 2019). Leva à degradação do colagénio do tecido

conjuntivo e do osso alveolar. Está associada a destruição irreversível do tecido conjuntivo peri-implantar (Dursun & Tözüm, 2016).

I.1.3. Etiopatogenia

A doença peri-implantar tem uma etiologia semelhante à doença periodontal, no entanto, como existem diferenças histológicas e imunofisiológicas entre dentes e implantes, há uma maior suscetibilidade à infecção por parte dos implantes (Belibasakis & Manoil, 2021). A formação do biofilme nos implantes é influenciada pela superfície rugosa do material, da acessibilidade à higiene, do desenho da prótese e da microbiota da cavidade oral (Schmid et al., 2021).

As bactérias presentes na placa bacteriana foram divididas em 6 complexos microbianos por Socransky et al. (1998), sendo a união de 2 desses grupos (vermelho e laranja) identificados como bactérias patogénicas:

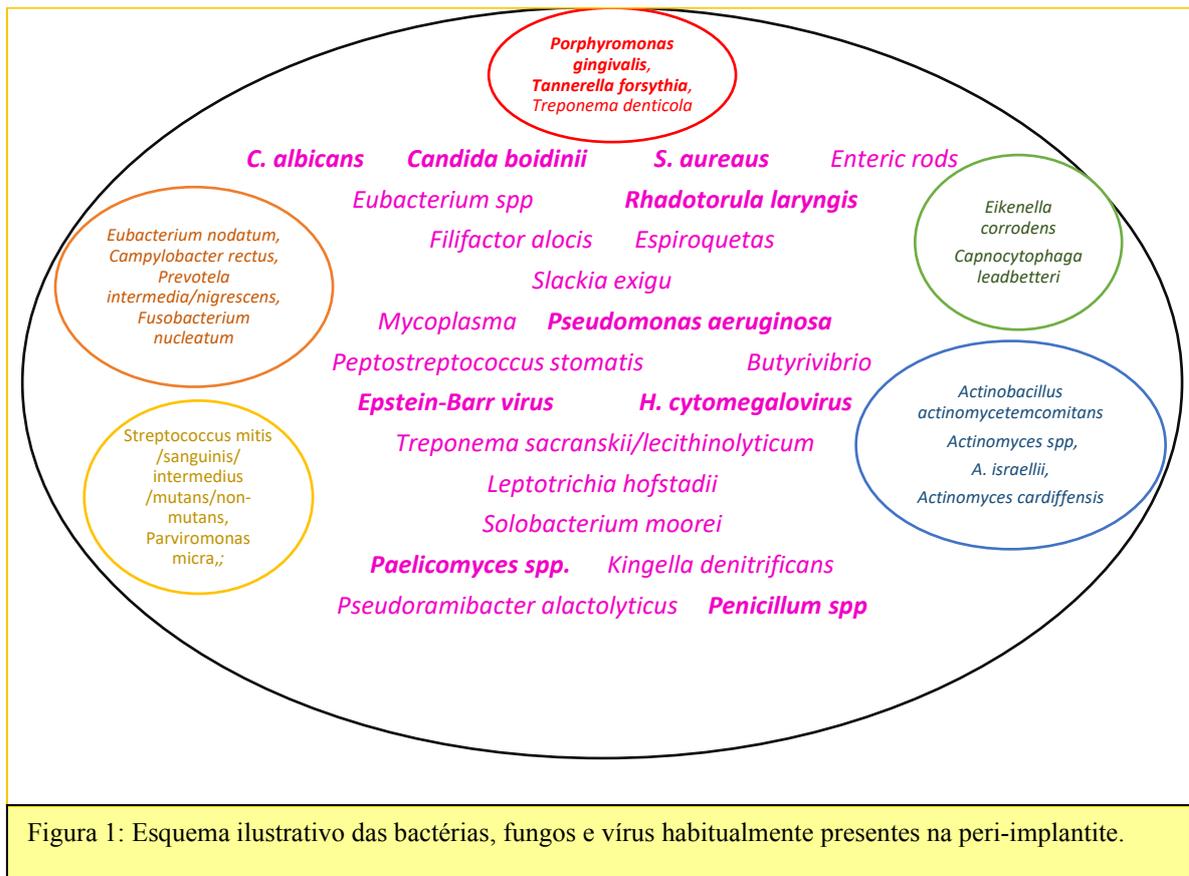
- I) Grupo vermelho: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*;
- II) Grupo Laranja: *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter rectus/gracilis/showae*, *Streptococcus constellatus*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum vincentii/nucleatum/polymorphum*, *Fusobacterium periodonticum*;
- III) Grupo Verde: *Capnocytophaga gingivalis/ sputigena/ ochracea/ concisuse*, *Eikenella corrodens*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans a*;
- IV) Grupo Amarelo: *Streptococcus mitis / oralis/ sanguinis/ gordonii/ intermedius /mutans*;
- V) Grupo Roxo: *Villonella parvula*, *Actinomyces odontolyticus*;
- VI) Grupo Azul: *Actinobacillus actinomycetemcomitans b*, *Actinomyces naeslundii/ viscosus*, *Selenomonas noxia*.

A Peri-implantite apresenta-se com uma infecção heterogénea mista complexa composta predominantemente por bastonetes gram-negativos anaeróbios, bastonetes gram-positivos anaeróbios assacarolíticos e, raramente, microrganismos oportunistas

(representados na figura 1). Por outras palavras, a peri-implantite inclui na sua etiopatogenia as bactérias do complexo vermelho (*P. gingivalis*) e complexo laranja, no entanto, bactérias do complexo laranja (especialmente as *P. intermedium* e *P. nigrescens*) são mais associadas às lesões de peri-implantite. Poderá apresentar ainda *S. aureus*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros* e *Streptococcus intermedius*, e ainda fungos e vírus (Belibasakis & Manoil, 2021; Lafaurie et al., 2017; Schwarz et al., 2018).

Após a exposição do implante à cavidade oral, este é revestido por uma película adquirida composta por glicoproteínas, formando-se assim a primeira camada sobre o implante. Após a formação da primeira camada, bactérias que reconhecem as proteínas da película vão se aderir formando a segunda camada sobre o implante, passando a ser denominada de biofilme. A segunda camada é então constituída por colonizadores iniciais, mais propriamente: *Actinomyces sp.*, *Streptococcus sp.*, *Lactobacillus sp.* e *Candida sp.*, onde se incluem os cocci gram-positivos (*Streptococcus sanguinis* e *Actinomyces naeshlundii*). Com a maturação do biofilme outras espécies de bactérias começam a aderir-se e co-agregar, havendo crescimento bacteriano o que leva à formação de placa bacteriana, predominantemente colonizada por *P. gingivalis* e, especialmente, *P. intermedium/nigrescens* (Schmid et al., 2021; Zijngé et al., 2010).

Posteriormente, vai desenvolver-se uma quarta camada constituída por espiroquetas. Forma-se então um biofilme microbiano oral tridimensionalmente estruturado que se adere à superfície do implante dentário, o que impede uma correta resposta do hospedeiro. Ao longo do processo de maturação do biofilme há a transição de uma placa com predominância de bactérias cocci e bastonetes gram positiva facultativas aeróbias para uma placa com gram-negativas anaeróbias (Schmid et al., 2021; Zijngé et al., 2010).



I.1.4. Diagnóstico

É de extrema importância saber reconhecer os fatores de risco e etiologia da peri-implantite, de modo a efetuarmos o diagnóstico precoce, permitindo a prevenção de danos severos e irreversíveis.

Já acima mencionadas, foram elaboradas algumas revisões (Berglundh et al., 2018; Schwarz et al., 2018; Steffens & Marcantonio, 2018; Renvert et al., 2018) sobre sinais clínicos que se repetem entre pacientes com peri-implantite, tais como: Hemorragia à sondagem e/ou supuração, aumento da profundidade de sondagem (PS) e perda óssea radiográfica. Torna-se então possível desenvolver uma classificação que poderá auxiliar os clínicos para um correto diagnóstico peri-implantar. Esta classificação permite que todos os pacientes com características peri-implantares semelhantes sejam tratados de uma forma padronizada e de acordo com o nível de progressão da doença e que seja estabelecida uma abordagem terapêutica mais correta e apropriada ao indivíduo.

Caso se trate de um paciente seguido antes, durante e após a colocação do implante, em que existem registros clínicos e radiográficos do processo, caracteriza-se a peri-implantite da seguinte forma: (1) Presença de hemorragia e/ou supuração após sondagem delicada; (2) Aumento da profundidade de sondagem comparada a exames prévios; e (3) Presença de perda óssea, além da remodelação óssea inicial.

No caso de se tratar de um paciente em que não exista um acompanhamento clínico e radiográfico prévio caracteriza-se a peri-implantite como: (1) Presença de hemorragia e/ou supuração após sondagem delicada; (2) Profundidades de sondagem ≥ 6 mm; e (3) Níveis ósseos ≥ 3 mm apical à porção mais coronária da parte intraóssea do implante (Berglundh et al., 2018).

O diagnóstico é considerado difícil, uma vez que, após a colocação do implante ocorre o processo fisiológico conhecido como remodelação do osso crestal que depende de fatores biológicos, técnicos e cirúrgicos, que leva a alguma reabsorção óssea fisiológica e, portanto, não existe uma PS considerada saudável. Deste modo o correto diagnóstico depende de um conjunto de diferentes parâmetros.

Os exames clínicos e radiográficos são utilizados para realizar uma história clínica de peri-implantite (Padial-Molina et al., 2014):

- PS;
- HS / Supuração;
- Rx periapical;
- Índice de placa (IP) e Índice gengival (IG), para conseguir avaliar o empenho e cooperação do paciente no tratamento da peri-implantite
- Mobilidade do implante

Tal como na doença periodontal, a inflamação da mucosa é determinada com a medição do HS e a perda óssea é identificada com exames radiológicos (Schwarz et al., 2018), estando a PS e mobilidade do implante correlacionadas com a perda óssea (Berglundh et al., 2018).

I.1.5. Abordagem terapêutica

Após a colocação de implantes orais é necessário instruir o paciente para a extrema necessidade de um correto controlo da placa bacteriana e das consultas de manutenção do implante, de forma a detetar precocemente o início de alguma lesão. No caso de o paciente desenvolver peri-implantite é necessário iniciar prontamente o tratamento peri-implantar, sendo o objetivo principal, controlar a inflamação do tecido mole à volta do implante e a perda progressiva do osso de suporte, bem como o restabelecimento e manutenção de tecidos moles e duros saudáveis (Ramanauskaite et al., 2016).

Inúmeros protocolos para um correto tratamento foram propostos, no entanto os passos básicos consistem em: Desbridamento manual, irrigação com agentes anti-sépticos, administração de antibióticos e, em caso de necessidade, realizar cirurgia (Passi et al., 2017) e tratamento de suporte.

I.1.5.1. Abordagem não cirúrgica

I.1.5.1.1. Tratamento mecânico

A terapia mais convencional consiste num desbridamento mecânico não cirúrgico subgingival, havendo uma descontaminação física da superfície do implante. Utilizam-se curetas de plástico, plástico reforçado com fibra de carbono e teflon e/ou aparelhos ultra-sónicos com pontas de plástico (Renvert & Polyzois, 2018; Robertson et al., 2015). Os instrumentos são fabricados neste material para diminuir possíveis danos à superfície do implante.

Como adjuvantes neste tipo de descontaminação temos aparelhos oscilatórios de plástico polietereceterona (PEEK), aparelhos abrasivos com ar-pó de glicina, dispositivos de ar abrasivo (PERIO-FLOW), terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) com laser Er: YAG, laser 980nm diodo ou laser de CO₂ (Passi et al., 2017; Renvert & Polyzois, 2018; Robertson et al., 2015; Romanos et al., 2015) e probióticos (Myneni et al., 2020).

I.1.5.2. Tratamento antibiótico

Além de descontaminar a superfície do implante de forma mecânica, o uso de agentes antimicrobianos também é uma forma de controlar a infecção.

Os antibióticos são administrados localmente ou de forma sistêmica. Os mais utilizados na vertente tópica são as fibras de tetraciclina, gel de doxiciclina de liberação lenta e microesferas de minoxiciclina (Renvert & Polyzois, 2018; Robertson et al., 2015). Na vertente sistêmica são conhecidos, a amoxicilina, o metronidazol, a doxiciclina, a tetraciclina, o hidrocloreto de minociclina, a ciprofloxacina (Passi et al., 2017), a amoxicilina/ácido clavulânico, a clindamicina e a trimetoprima/sulfametoxazol (Robertson et al., 2015).

A associação entre a terapia manual não cirúrgica e a aplicação de antimicrobianos tem por base a peri-implantite ser uma infecção polimicrobiana. Essa aplicação tópica ou sistêmica pode ser usada como um complemento ao desbridamento manual. E a combinação das duas terapias é uma opção em casos de acesso difícil e em que a área ou o paciente não são adequados para uma intervenção cirúrgica (Renvert & Polyzois, 2018).

I.1.5.1.3. Tratamento anti-séptico

Outra forma de complemento ao desbridamento manual é a descontaminação química que consiste na aplicação de agentes anti-sépticos na superfície do implante como forma de descontaminação do local.

A irrigação antisséptica pode ser realizada com os seguintes agentes químicos: clorexidina a 0,2%, EDTA a 24%, peróxido de hidrogénio a 10%, ácido cítrico (pH 1), cloreto de sódio e cloraminas (Perisolv) (Renvert & Polyzois, 2018) e cloreto de cetilpiridínio (Robertson et al., 2015).

I.1.5.2. Abordagem cirúrgica

Existem diferentes abordagens cirúrgicas possíveis em caso de doença peri-implantar. A escolha da melhor abordagem cirúrgica depende da situação clínica (Renvert & Polyzois, 2018). Sendo as técnicas cirúrgicas conhecidas divididas em cirurgia ressectiva e cirurgia regenerativa e em casos de perda óssea >50% do implante a explantação do implante é indicada (Passi et al., 2017).

I.1.5.2.1. Cirurgia ressetiva

Cirurgia cujos objetivos finais são a redução da PS e restituição de uma correta morfologia do tecido gengival, através da eliminação de defeitos ósseos seguido de um reposicionamento mais apical do retalho (Carnevale & Kaldahl, 2000). Desta forma há a melhoria da auto-higiene e da saúde periodontal no geral (Renvert & Polyzois, 2018).

I.1.5.2.2. Cirurgia regenerativa

Técnica cirúrgica que tem como principal objetivo restaurar/regenerar os tecidos peri-implantares perdidos e sua função (Larsson et al., 2016), levando à reosteointegração do implante que fica ancorado ao osso formado e conseqüentemente diminuição da PS. Para tal, recorre-se à colocação de enxerto ósseo autogéno, ou outro substituto de osso, com ou sem colocação de membrana reabsorvível, diretamente no defeito ósseo (Houry et al., 2019).

I.1.6. Protocolos de tratamento da peri-implantite

Não existe evidência clara de qual a melhor abordagem cirúrgica recomendada para o tratamento da Peri-implantite, mas Robertson et al. (2015) elaborou o Protocolo CIST (“Cumulative Interceptive Supportive Treatment”) em que dependendo da gravidade da lesão organiza por diversas etapas progressivas os passos a seguir no tratamento da peri-implantite.

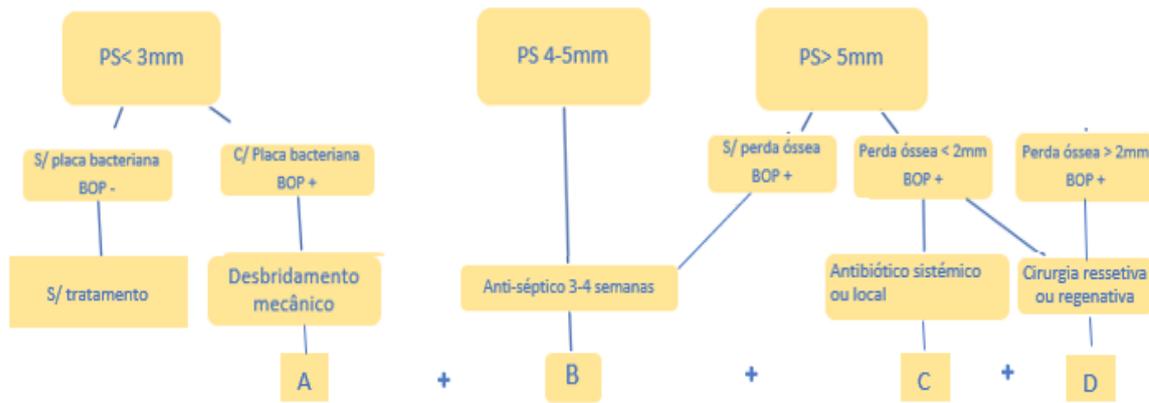


Figura 2: Esquema ilustrativo do protocolo CISP (“Cumulative Interceptive Supportive Treatment”), adaptado de Robertson et al. 2015.

Posteriormente, Ramanauskaite et al. (2016) teve uma postura diferente na elaboração de um protocolo para o tratamento da peri-implantite. Em 6 passos definiu o protocolo CMM (“Complex Management and Maintenance”) que direciona os clínicos para uma abordagem cirúrgica regenerativa. Sendo que os passos I e II correspondem à abordagem conservativa e os passos III-VI correspondem à abordagem cirúrgica propriamente dita.

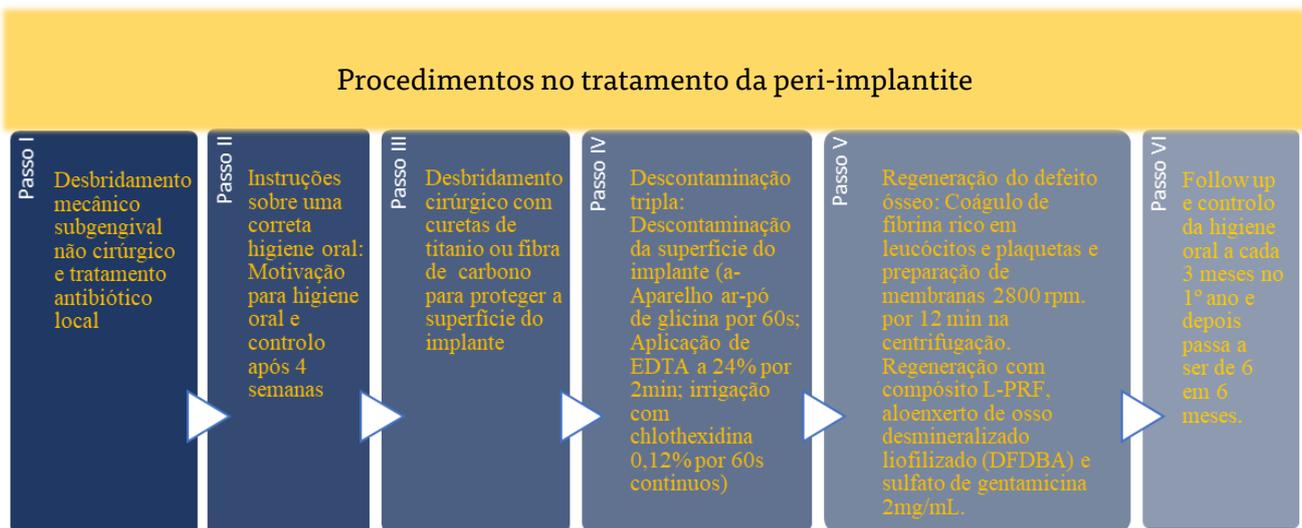


Figura 3: Protocolo CMM (“Complex Management and Maintenance”). Adaptado de Ramanauskaite et al. (2016).

De acordo com o 3ª Conferência de Consenso da *European Association for Osseointegration* (EAO) em 2012 (Klinge et al., 2012) a Peri-implantite não tem uma resposta efetiva ao tratamento mecânico não cirúrgico subgingival. No entanto é

imprescindível que este tratamento seja efetuado, uma vez que, o tratamento cirúrgico só deve ser realizado quando o tecido mole estiver livre de inflamação.

No entanto, o tratamento não cirúrgico, isto é, o desbridamento mecânico subgingival, a irrigação antisséptica e a administração de antibióticos, deve ser sempre realizada antes de qualquer tratamento cirúrgico, de modo a permitir ao clínico avaliação da resposta dos tecidos, bem como perceber a capacidade do paciente executar as medidas de higiene oral (Renvert & Polyzois, 2018) e ainda, em alguns casos, poderá haver resposta positiva ao tratamento não cirúrgico.

I.2. Probióticos

Os probióticos são microorganismos vivos que devido às suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias têm sido estudados pelo potencial efeito adjuvante no tratamento de doenças peri-implantares (Gao et al., 2020).

Lilly & Stillwell (1965) introduzem pela primeira vez o termo “Probiótico” que consiste em “Substâncias produzidas por microorganismos que promovem o crescimento de outros organismos”. Ao longo dos anos os desenvolvimentos nesta área foram crescendo e novas definições um pouco mais abrangentes foram surgindo. Hoje em dia a definição da “World Health Organization e Food and Agriculture Organization of the United States (WHO/FAO)”, é a mais aceite desde 2002 e defende que probióticos são “microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefícios ao hospedeiro”.

I.2.1. Características

Existem algumas questões a ter em conta em relação às bactérias selecionadas. Probióticos podem ser leveduras, bolores ou bactérias. Sendo que as bactérias são as espécies predominantes, entre elas, as mais estudadas são as Bactérias Ácido Láticas (BAL), especificamente *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, entre outras, mas também são denominadas de probióticos as *Bifidobacterias* (Gillor et al., 2008; de Melo

Pereira et al., 2018; Narwal, 2011). Atualmente é possível encontrar estas bactérias para consumo em forma de comprimidos, bochechos, pastilhas elásticas, pasta, pó, líquido, gel, formulações de leite e “lozenges” (pastilhas) e ainda incorporados em comidas fermentadas.

Um microrganismo destinado a ser um probiótico é expectável que apresente algumas características: (i) Ser antimicrobiano e competir com patógenos; (ii) Ter alta viabilidade celular, de modo a resistir a um pH baixo como o do suco gástrico; (iii) Deve substituir e restabelecer a microflora intestinal; (iv) Adesão e colonização, mesmo que transitória, do corpo humano; (v) Aumento da resposta imune do hospedeiro, ser capaz de interagir e enviar sinais às células imunes; (vi) Ser seguro, não tóxico e não patogénico; (vii) Ausência de transmissão de resistências cruzadas com outros agentes bacterianos; (viii) Ser de origem humana; (ix) Ser capaz de influenciar a atividade metabólica local (Narwal, 2011; Galofré et al., 2018; Prathoshni & Rajasekar, 2019).

I.2.2. Mecanismos de ação

Os probióticos induzem benefícios na cavidade oral. Estes poderão atuar por diversos mecanismos de ação de modo a chegar ao efeito desejado.

I.2.2.1. Interação com a microbiota

- (i) Probióticos competem com os outros microorganismos por adesão. Uma vez que duas espécies que competem pelos mesmos recursos não podem coexistir de forma estável, num meio em que os demais fatores ecológicos permaneçam constantes. Existem duas formas possíveis dos probióticos bloquearem a adesão dos patógenos ao epitélio do hospedeiro: (a) forma passiva, em que os probióticos ocupam o recetor que seria preenchido pelo patógeno; (b) forma ativa, em que os probióticos libertam biosurfactantes que limitam a capacidade de adesão dos patógenos (Teughels et al., 2008). Uma vantagem é que os probióticos se fixam com mais força aos tecidos orais do que os

patógenos (Amez et al., 2017), levando a uma alteração da agregação e co-agregação da placa bacteriana.

- (ii) Probióticos competem com os patógenos, por nutrientes e fatores de crescimento (Narwal, 2011).

Os probióticos podem competir com os patógenos por necessitarem dos mesmos nutrientes ou produtos químicos, limitando o desenvolvimento da espécie bacteriana, como é o caso do ferro que é um elemento essencial para quase todas as bactérias, à exceção dos *Lactobacillus*. Estes não necessitam de ferro no seu habitat natural, mas podem se ligar a este deixando-o indisponível para os restantes microrganismos (Oelschlaeger, 2010).

- (iii) Probióticos produzem antioxidantes. Estes impedem que a placa bacteriana se forme, e conseqüentemente ocorra formação de cálculo dentário, através da neutralização dos eletrões livres necessários para a formação do mineral.

- (iv) Probióticos produzem efeitos diretos nos patógenos. Probióticos do tipo *Lactobacillus* secretam bacteriocinas, que inibem o desenvolvimento dos patógenos. Têm uma grande afinidade pelo tecido do hospedeiro e inibem os mediadores pro-inflamatórios induzindo a um efeito anti-inflamatório (Patel & DuPont, 2015; Prathoshni & Rajasekar, 2019). Microorganismos do género *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* produzem ácidos orgânicos - ácido láctico e acético - de baixo peso molecular que diminuem o pH, por alterarem o potencial redox levando a que os microrganismos não consigam sobreviver no meio oral (Routh et al., 2019; Sanders et al., 2019). Outros probióticos libertam peróxido de hidrogénio e ácidos orgânicos – propiónico, que também intervêm na inibição do crescimento dos patógenos (Kumar et al., 2021; Routh et al., 2019).

I.2.2.2. Estimulação do sistema imunitário

Os probióticos estimulam o sistema imunitário, tanto o inato como o adquirido:

- Inato – Probióticos induzem a produção de IgA e citocinas (IL-1 β , IL-8, IL-17) (Galofré et al., 2018) e aumentam a capacidade fagocítica dos macrófagos e/ou estimulam a expressão dos recetores da fagocitose dos neutrófilos, favorecendo a fagocitose dos patógenos. Produzem também uma imunomodulina com efeito poderoso na produção do TNF- α (Kumar et al., 2021) e quimiocina MCP-1.
- Adquirido – Os probióticos através de recetores do tipo Toll (TLR) estimulam as células epiteliais e dendríticas levando à ativação de células que apresentam antígenos, que ao apresentar aos linfócitos T levam à expressão e resposta imunitária efetora Th1 (T-helper cell 1) ou Th2 (T-helper cell 2) levando ao aumento da imunidade inata e modulação da inflamação. Os patógenos intra e extracelulares são fagocitados pela resposta do Th1 e Th2, respetivamente.

É de realçar que nenhum probiótico conhecido beneficia de todos os mecanismos de ação referidos acima. O mecanismo aplicado por cada probiótico depende (i) das propriedades metabólicas; (ii) do tipo de superfície molecular; (iii) dos componentes secretados.

I.3. Probióticos e peri-implantite

Como já referido acima, o tratamento mecânico não cirúrgico não é eficaz na peri-implantite, sendo necessário recorrer às técnicas cirúrgicas desenvolvidas. Como não existe um consenso sobre os protocolos clínicos a utilizar no tratamento da peri-implantite, foram sendo desenvolvidos ao longo dos anos alternativas ao método convencional para conseguir travar o desenvolvimento da lesão e desenvolver terapias eficazes a longo prazo. Algumas dessas alternativas, já referidas acima, são o uso de lasers, terapias fotodinâmicas, dispositivos abrasivos, anti-sépticos e antibióticos.

No caso dos antibióticos, desde o seu aparecimento que as bactérias têm vindo a desenvolver resistências às suas ações antimicrobianas, e por essa razão reiniciou-se a busca por novas abordagens para travar as doenças infecciosas (Teughels et al., 2008). Uma das pesquisas que foi novamente tida em conta foi o uso de probióticos.

Uma vez que os probióticos são muito usados na saúde em geral e revelam eficácia na área, começou-se a investigar sobre a eficácia do uso de probióticos na cavidade oral. Além disso, são usados microrganismos com muita eficácia no trato gastrointestinal, sistema esse em que a cavidade oral é a primeira porção, e que apresentam capacidade de prosperar no ambiente oral, sendo esta a principal razão da viabilidade do uso de probióticos na área da medicina dentária.

Através de estudos feitos em humanos com doenças inflamatórias descobriu-se que após a administração de *L. reuteri*, há redução de *P. gingivalis* subgingivalmente (Gao et al., 2020). A co-habitação entre probióticos e *P. gingivalis* tem demonstrado haver uma modulação da resposta imune, com redução dos níveis de IL-1 β e TLR-4, existindo ainda, uma reversão de bactérias anaeróbicas para aeróbicas (Myneni et al., 2020) e ainda, que o TNF- α sofre uma ação inibitória potente (Kumar et al., 2021).

Até ao momento, foram investigados na área da doença periodontal e carie dentária, mas muito pouco estudados na área da doença peri-implantar, em especial a peri-implantite.

I.4. Objetivo

Esta revisão tem como objetivo principal avaliar se o uso de probióticos como abordagem terapêutica não cirúrgica é uma mais valia, ou se gera algum efeito benéfico, no tratamento da peri-implantite. Procura responder às questões colocadas tendo por base a evidência científica atual.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

II.1. Questão da pesquisa

Esta revisão sistemática teve por base a pergunta “PICO” que se designa Participantes, Intervenção, Comparador e Outcomes, respetivamente, para formular a sua pergunta de pesquisa: “Em humanos com doença peri-implantar (População), o tratamento convencional desta doença com o acréscimo de Probióticos (Intervenção) influência de forma positiva os resultados finais (Outcome) em relação a apenas o tratamento convencional (Controlo)?”.

II.2. Estratégia de pesquisa

Para desenvolver esta revisão quatro motores de busca foram utilizados: MEDLINE via PubMed, Scopus, Web of Science e B-on. Os dados foram pesquisados até 27 de maio de 2021.

Foram usadas as seguintes MeSH (“Medical Subject Headings”) terms e palavras-chave: “Probiotic”; “Probiotics” [MESH]; “*Lactobacillus*” [MESH]; “*Lactobacilli*”; “*Bifidobacterium*” [MeSH]; “Peri-implantitis” [MESH]; “Periimplantitis”; “Peri-implant disease”; “Peri-implant treatment”, em combinação com Boolean conetores, “AND” ou “OR”, de acordo com a necessidade. Destas palavras-chave só “Peri-implantitis”, “Probiotics”, “*Bifidobacterium*” e “*Lactobacillus*” são MeSH terms.

Foi seguido o seguinte algoritmo de pesquisa: (Peri-implantitis [MeSH] OR Periimplantitis OR "Peri-implantitis treatment" OR "Peri-implant disease") AND (Probiotics [MeSH] OR Probiotic OR Bifidobacterium [MeSH] OR Lactobacillus [MeSH] OR Lactobacilli).

Além disso, foi feita uma pesquisa manual na bibliografia dos artigos pesquisados para procurar artigos que não tivessem sido identificados na pesquisa pelas diferentes bases de dados e que estivessem de acordo com os critérios de inclusão.

II.3. Critérios de seleção

Os critérios de inclusão desta revisão sistemática foram definidos de acordo com a pergunta PICO: Participantes, são pacientes com peri-implantite que se encontram na fase sistémica do tratamento; Intervenção, probióticos; Comparador, placebo; e Outcomes, PS, HS, HSI, IP, IPI, e amostras microbiológicas. Portanto, foram incluídos estudos que avaliam os resultados clínicos da administração de probióticos em pacientes com implantes dentários, escritos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Alguns critérios foram usados para excluir estudos, tais como a (1) utilização recente de antibióticos ou anti-sépticos antes do tratamento da peri-implantite; (2) estudos clínicos que não fossem randomizados.

II.4. Seleção de estudos

Após pesquisa nas diferentes bases de dados os artigos duplicados foram removidos usando o software de gestão de referências Mendeley. Os estudos foram então avaliados e selecionados de acordo com o título e resumo. De seguida todos os artigos selecionados foram lidos na íntegra e os que não preenchiam os requisitos desta revisão sistemática foram excluídos. Dos selecionados, os seguintes dados foram extraídos: Autor/ano; Tipo de estudo; Características dos participantes; O plano de tratamento efetuado; Tipo de probióticos e comparador/placebo, isto é, o probiótico e placebo utilizado em cada estudo; Tempo de tratamento; Follow ups; Parâmetros clínicos e Conclusões do estudo. O processo de planeamento e desing desta revisão seguiu a diretriz PRISMA para revisões sistemáticas.

II.5. Risco de viés

O risco de viés de cada estudo incluído foi avaliado de acordo com o “Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials - RoB 2”. A Cochrane possui uma ferramenta de avaliação do risco de viés (RoB), mais usada em ensaios randomizados, no

entanto, apresentava algumas limitações que foram ultrapassadas com a atualização dessa ferramenta originando a segunda versão dessa ferramenta original. Por essa razão é que RoB 2 foi a ferramenta escolhida, para avaliar o risco de viés desta revisão sistemática (Sterne et al., 2019).

Esta ferramenta de avaliação do risco de viés está dividida em 5 domínios: “1. Risco de viés decorrente do processo de randomização; 2. Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da atribuição à intervenção); 2. Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito de aderir à intervenção); 3. Dados de resultado ausentes; 4. Risco de viés na medição do resultado; 5. Risco de viés na seleção do resultado relatado; e Risco geral de viés”.

Existem três resultados possíveis para cada domínio do checklist “baixo”, “alto” e “algumas dúvidas”. No final, cada estudo é caracterizado de “baixo risco” se todos os domínios tiverem “baixo”; “alto risco” se pelo menos um domínio tiver “alto” ou se for atribuído a vários domínios “algumas dúvidas”; e “algumas dúvidas” se pelo menos um domínio for “algumas dúvidas”, mas nenhum domínio for “alto”.

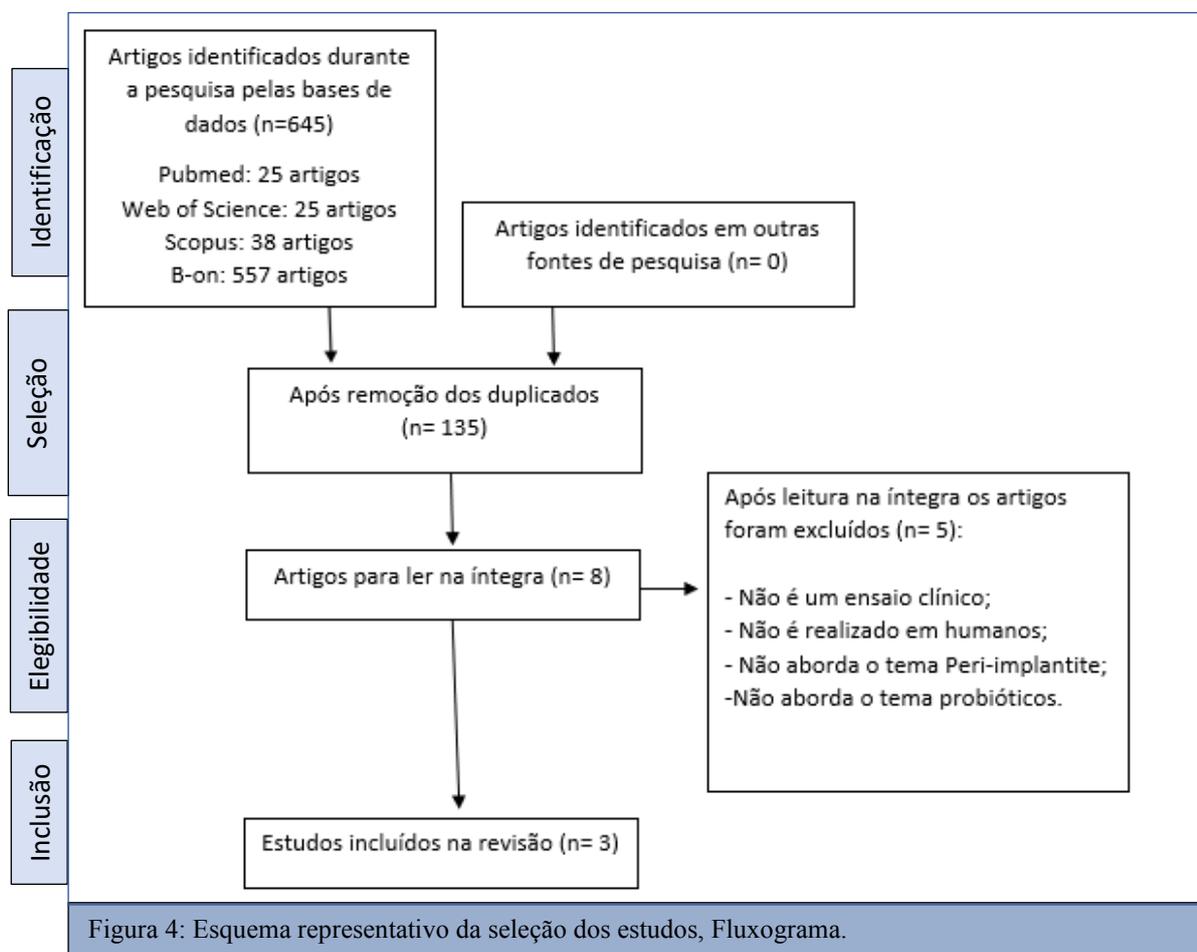
Uma avaliação “baixo risco” sugere alta qualidade de evidência, em contrapartida uma avaliação “alto risco” sugere uma baixa qualidade de evidência.

III. RESULTADOS

III.1. Seleção de estudos e fluxograma

Na pesquisa inicial pelas 4 bases de dados eletrônicas usadas, obtiveram-se 25 artigos da PubMed, 38 da Scopus, 25 da Web of Science e 557 da B-on, resultando num total de 645 artigos inicialmente identificados. Recorreu-se ao software Mendeley para remover duplicados, ficando no final com um total de 135 artigos. Procedeu-se à leitura de títulos e resumos, e em consequência da aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, 126 artigos foram rejeitados. Os 8 artigos restantes, foram lidos na íntegra e, mais uma vez, analisados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Após todo o processo de seleção dos estudos, somente 3 artigos foram incluídos na revisão sistemática: Galofré et al. (2018), Laleman et al. (2020) e Zhao et al. (2015).

O fluxograma PRISMA ilustra todo o processo de seleção.



III.2. Características dos estudos incluídos

As características dos 3 artigos incluídos nesta revisão sistemática estão documentadas na tabela I.

Tabela 1: Tabela apresentando as características gerais dos estudos incluídos.

	Laleman et al. (2020)	Galofré et al. (2018)	Zhao et al. (2015)
Tipo de artigo	Estudo randomizado, controlado com único centro e duplamente cego.	Estudo clínico prospetivo, randomizado controlado com desenho paralelo e triplamente-cego	Estudo clínico randomizado
Intervenientes	19 Pacientes no total		16 Pacientes no total Idade: 21-55 anos Género M F: 8 8
	<p>Grupo Probiótico: 9 Pacientes Idade: 64±11 (anos) Género M F: 5 4</p>	<p>Grupo Placebo: 10 Pacientes Idade: 69±9 (anos) Género M F: 4 6</p>	<p>Grupo Probiótico: 11 Pacientes (11 Implantes) Idade: 61.7±7.0 (anos) Género M F(%): 36/64 Implantes na mandíbula 73%; Implantes na maxila 27%</p> <p>Tipos de próteses: Coroa única 36%; Prótese parcial fixa 64%; Prótese higiênica não sim 18 82%</p>

Tabela 1: Continuação

Plano de tratamento	<p><u>Terapia realizada pelo dentista:</u> Instruções de Higiene oral; Profilaxia supragengival / Destartarização (Satelec P5 Newtron XS BLED com pontas de carbono PH1, PH2L e PH2R); Terapia subgengival mecânica não cirúrgica / Alisamento radicular (curetas de titânio e Air-N-Go Easy air polisher, e ainda, aplicação tópica de gotas com probióticos à volta do implante.</p> <p><u>Terapia realizada pelo paciente:</u> Durante 12 dias – Tomar 1 lozenges de probióticos/placebo por dia.</p>		<p><u>Terapia realizada pelo médico dentista:</u> História clínica; Exames radiológicos e microbiológicos; Profilaxia supragengival / destartarização (NEWTRON® P5 ultrasonic generator, pontas de carbono Ph1, Ph2L e Ph2R); Terapia subgengival mecânica não cirúrgica / Alisamento radicular (curetas de titânio).</p> <p><u>Terapia realizada pelo paciente:</u> Durante 30 dias - Escovar os dentes à noite e deixar dissolver 1 lozenges por 10 minutos na cavidade oral.</p>	<p><u>Terapia realizada pelo paciente:</u> Bochecho probiótico/controlo: 3x/dia, 20ml/3min de cada vez por 7 dias</p>
	Grupo probiótico: Consumiram 1.9±0.3 cápsulas/dia	Grupo placebo: Consumiram 1.6±0.4 cápsulas/dia		
Tipo de probiótico	<p>Probiótico em gotas contendo bactérias <i>L. reuteri</i> DSM 17938 e <i>L. reuteri</i> ATCC PTA 5,289 com 10⁸CFU de cada estirpe/gotas) e lozenges contendo bactérias de <i>L. reuteri</i> DSM 17938 e <i>L. reuteri</i> ATCC PTA 5289 com 10⁸ CFU de cada estirpe/lozenges (BioGaia AB)</p>		<p>Probiótico PerioBalance (Sunstar Suisse SA, Etoy, Suíça) lozenges contendo <i>L. reuteri</i> DSM 17938 e <i>L. reuteri</i> ATCC PTA 5289.</p>	<p>Bochecho com metabolito de <i>Lactobacillus DM 9811</i></p>
Tempo de tratamento	24 semanas		90 dias	30 dias
Follow ups	<p>Dos dados clínicos- Baseline, 12 e 24 semanas;</p> <p>Das amostras microbiológicas- Baseline, 6, 12 e 24 semanas</p>		Baseline, 30 e 90 dias.	Baseline, 3, 7 e 30 dias

Tabela 1: Continuação

<p><i>Outcomes</i></p>	<p>Ao nível da cavidade oral: “HS e IP” dão o nome de (“fullmouth bleeding score”/FMBS e “full-mouth plaque score”/FMPS, respectivamente.)</p> <p>Ao nível do implante: PSI, IPI, HSI, IG e mSBI; Amostras microbiológicas</p>	<p>Ao nível de toda a cavidade oral: PS, IP e HS; Ao nível do implante: PSI, IPI e HSI; Radiografias periapicais e Amostra microbiológica.</p>	<p>PS; Amostras microbiológicas; MPLI (mede a quantidade de placa segundo classificação de 0-3), IG (mede a quantidade de hemorragia da gengiva segundo classificação de 0-3). MBI (mede a quantidade de hemorragia á sondagem segundo classificação de 0-3).</p>
<p><i>Conclusões do estudo</i></p>	<p>A melhorias das variáveis clínicas foram significativas após tratamento não-cirúrgico da peri-implantite, mas melhoras após adição do probiótico não foram demonstradas. A única diferença estatisticamente significativa que foi demonstrada foi uma maior diminuição do IP ao nível do implante (IPI) nos pacientes do grupo probiótico em comparação com o grupo placebo e melhorias estatisticamente significativas foram encontradas no HS.</p>	<p>A ingestão oral diária de probiótico <i>L. reuteri</i> como tratamento adjuvante à terapia mecânica não cirúrgica, melhora os parâmetros clínicos tanto a nível geral como ao nível do implante em pacientes não fumadores afetados por peri-implantite e com história de doença periodontal, mas não altera a microbiota subgengival. Sendo um efeito maior clinicamente do que na microbiota subgengival peri-implantar.</p>	<p>Bochecho do têm um efeito óbvio e pode melhorar o índice clínico da inflamação ao redor do implante.</p>

III.3. Plano de tratamento

Os artigos incluídos apresentam planos de tratamento diferentes entre si, sem seguir um protocolo ou um probiótico em específico.

Em 2 estudos, Galofré et al. (2018) e Laleman et al. (2020), realizou-se história clínica periodontal, com recurso a meios de diagnóstico radiológicos e microbiológicos. Em ambos procedeu-se à realização de terapia peri-implantar não cirúrgica, nos grupos probiótico e controlo, em que para a profilaxia supragengival usou-se um NEWTRON® P5 ultrasonic generator (ACTEON® Médico-Dental Iberica S.A.U., Barcelona, Spain) e um Satelec P5 Newtron XS BLED (Acteon), respetivamente, com recurso a pontas de carbono específicas (PH1, PH2L e PH2R). Para a terapia subgengival mecânica não

cirúrgica, no estudo Galofré et al. (2018) usaram-se somente curetas de titânio (Quirurgical Bontempi, Barcelona, Spain), enquanto que no estudo de Laleman et al. (2020), além de curetas de titânio, foi utilizado como adjuvante um aparelho abrasivo Air-N-Go Easy air polisher (ACTEON® Médico-Dental Iberica S.A.U., Barcelona, Spain) e fez-se a aplicação tópica de gotas com probióticos à volta do implante com peri-implantite dos pacientes do grupo probiótico.

Após consulta com médico dentista, o paciente no estudo clínico Galofré et al. (2018) foi instruído a nos 30 dias seguintes após escovar os dentes à noite deixar 1 “lozenge” (pastilha) dissolver por 10 minutos na cavidade oral. Já o estudo realizado por Laleman et al. (2020), os pacientes foram instruídos a realizar a mesma tarefa de dissolver o “lozenge” na cavidade oral, mas durante 12 semanas. Por outro lado, o estudo realizado por Zhao et al. (2015), não tem descrito nenhum tratamento realizado pelo médico dentista, mas os sujeitos de estudo foram instruídos a fazer por 7 dias bochechos de 20ml de probiótico/controlo, 3 vezes por dia durante 3 minutos.

III.4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

A qualidade da evidência dos estudos selecionados foi medida de acordo com os critérios do RoB 2 (“Risk of Bias 2”) que consiste num “Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials”. Após realizar o RoB 2 em cada um dos artigos selecionados para esta revisão sistemática concluiu-se que 2 tem “low risk of bias”, Galofré et al. (2018), Laleman et al. (2020) e 1 tem “high risk of bias”, Zhao et al. (2015).

Todos são Estudos Clínicos Randomizados (RCT), mas 1 estudo, Zhao et al. (2015), não documentou de forma correta o processo de alocalização randomizada comprometendo a qualidade metodológica do estudo.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Laleman et al., 2020	+	+	+	+	+	+
Galofré et al., 2018	+	+	+	+	+	+
Zhao et al., 2015	X	+	+	+	+	X

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
+ Low

Tabela 2: Tabela apresentando o risco de viés dos estudos incluídos (Adaptado de <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>).

III.5. Principais *Outcomes* dos estudos

III.5.1. PS – Profundidade de Sondagem

Dois dos estudos, Galofré et al. (2018) e Zhao et al. (2015), demonstram uma diminuição estatisticamente significativa no grupo probiótico ($p=.040$) em comparação com o grupo controlo.

Galofré et al. (2018) analisou uma diminuição da profundidade de sondagem (PS) estatisticamente significante nos primeiros 30 dias. Comparando o grupo probiótico na baseline e 30 dias depois, diminuiu de 5.07 mm para 4.55 mm ($p=0.000$), enquanto o grupo controlo teve uma diminuição de 4.90 mm para 4.65 mm ($p=0.013$) havendo uma diferença significativa intergrupos. Dos 30 aos 90 dias houve ainda uma diminuição de 0.02 mm no grupo probiótico e um aumento de 0.05 mm no grupo placebo. Houve, portanto, uma diminuição total de 0.55 mm no grupo probiótico ao final de 90 dias. Em contrapartida, no grupo placebo houve uma diminuição total de 0.20 mm, ocorrendo uma diferença significativa entre grupos ($p=0.036$).

Zhao et al. (2015) no início do tratamento os grupos probiótico e placebo não apresentam diferenças significativas. Logo ao 3º dia após início do tratamento com probiótico verificam-se diferenças estatisticamente significativas entre grupos que se prolonga até aos 30 dias após tratamento ($p<0.05$).

Laleman et al. (2020) não detetou nenhuma diferença significativa entre o grupo probiótico e o grupo controlo. No início do tratamento com probiótico a PS era de 5.17 mm e 5.45 mm no tratamento placebo e ao fim de 24 semanas houve uma diminuição total de 1.02 mm e 1.27 mm, respetivamente. Ambos os grupos apresentam diminuição da profundidade de sondagem, mas sem uma diferença significativa ($p > 0.05$).

III.5.2. IP – Índice de Placa

Um artigo, Laleman et al. (2020), demonstra diferenças significativas entre grupos. Neste estudo, foram feitas medições ao nível de toda a cavidade oral e ao nível do implante.

Índice de placa ao nível do implante (IPI) ao início do tratamento com probiótico apresentava 15% e após 12 semanas os resultados foram de 3%, havendo uma diminuição de 11%. Por outro lado, o grupo controlo apresenta um IPI de 8% que após 12 semanas houve um aumento de 3%. Portanto, logo 12 semanas após tratamento houve evidencia de diferenças significativas entre grupos ($p < 0.001$), que se mantiveram ao longo do tratamento. Às 24 semanas, o IPI é de 2% no grupo probiótico e 7% no grupo controlo com um $p = 0.002$.

Índice de placa ao nível de toda a cavidade oral (IP/FMPS) não apresentou diferenças significativas intergrupos, embora tenha havido uma diminuição da placa no geral essa diminuição deu-se tanto no grupo placebo como grupo probiótico.

Galofré et al. (2018), analisou a presença ou ausência de placa em toda a cavidade oral e determinou não haver em nenhum follow up ao longo do tratamento diferenças estatisticamente significativas entre grupos. Ao longo do tratamento o IP vai baixando ligeiramente, tanto no grupo probiótico como grupo placebo. No início do tratamento apresentava no grupo probiótico 44% e o grupo controlo 43%, não havendo diferenças significativas entre grupos ($p = 0.924$). Após 30 dias teve uma diminuição de 13% e 8% no grupo probiótico e placebo, respetivamente, sendo que o IP diminui quase duas vezes no grupo probiótico do que no grupo placebo. Ao fim dos 90 dias teve uma diminuição total de 16% e 10%, sem diferenças significativas entre os grupos ($p = 0.823$).

Para a medição do IPI, Galofré et al. (2018), usou a mesma técnica de medição e não apresentou diferenças significativas entre grupos. Sendo no início do tratamento no grupo probiótico 63.6% e grupo placebo 45.5% e no final do tratamento, após 90 dias, apresentava 36,4% em ambos os grupos, sem diferença significativa intragrupos ($p=0.319$).

III.5.3. HS – Hemorragia à sondagem

Dois dos artigos, Galofré et al. (2018) e Laleman et al. (2020), detetaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos.

Galofré et al. (2018) mediu o HS ao nível de toda a cavidade oral e HS ao nível do implante (HSI). Ao nível de toda a cavidade ao início apresentava 53% e 49% no grupo probiótico e grupo controlo, respetivamente, e baixou para 33% e 39% após 90 dias. Houve uma diminuição desde o início do tratamento até ao final sem apresentar diferenças estatísticas entre os grupos ($p= 0.281$).

No HSI, ao início apresentava 100% no tratamento com probiótico e 90.9% no tratamento placebo. Após 30 dias apresentou uma diminuição de 45.5% no grupo probiótico e 0% no grupo controlo, havendo uma diferença estatística significativa ($p=0.018$) aos 30 dias de estudo, que permanece até ao final do estudo. Aos 90 dias enquanto o grupo probiótico apresenta uma diminuição total do HSI de 36,4%, o grupo controlo não apresentou nenhuma melhoria, havendo mais uma vez diferença estatística entre grupos de estudo ($p= 0.045$).

Laleman et al. (2020), verificou um decréscimo gradual do HSI no grupo probiótico, iniciando o tratamento com 87% e após 12 e 24 semanas tinha respetivamente, 63% e 59%. Em contrapartida, no grupo placebo após 12 semanas teve um decréscimo da hemorragia, mas não apresentou melhorias na consulta das 24 semanas. No início do tratamento placebo tinha 87%, 12 e 24 semanas após tinha 53% em ambas. Não apresentando diferenças significativas entre grupos.

Também se avaliou no estudo a hemorragia à sondagem geral da boca em que ao início do tratamento se mediu 30% no grupo probiótico e 21% no grupo placebo. 12 semanas após houve uma redução do HS para 19% e 17%, respetivamente, sendo possível

determinar uma diferença estatística entre grupos ($p= 0.001$) que se mantém até ao final do tratamento. Após 24 semanas a diferença é um pouco mais evidente por haver no grupo experimental uma nova descida (16%) e no grupo placebo deu-se uma manutenção do 17% ($p<0.001$).

III.5.4. Amostras Microbiológicas

Um dos artigos, Laleman et al. (2020), apresenta diferenças significativas entre grupos.

Laleman et al. (2020), fez colheitas de amostras microbiológicas de 3 locais na cavidade oral: Saliva, Língua e Subgingival. Em cada um dos sítios de colheita foram analisadas: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*.

Foram identificadas diferenças significativas entre grupos à 6^a semana de estudo em colheitas da saliva que identificou *P. gingivalis* ($p=0.006$) e em colheitas da língua que identificou *P. intermedia* ($p<0.001$). Na 12^a semana foram identificadas em colheitas na saliva a bactéria *A. actinomycetemcomitans* ($p=0.034$) e a *P. intermedia* em colheitas na língua ($p< 0.001$). No fim do tratamento, 24^a semana, foram identificadas diferenças significativas em colheitas da língua e saliva a *A. Actinomycetemcomitans* ($p<0.001$ e $p=0.040$) e *P. intermedia* ($p<0.001$) em colheitas na língua. E ainda, em colheitas subgingivais a *P. intermedia* ($p<0.001$) demonstrou diferenças significativas entre os sujeitos a tratamento com probiótico e placebo.

Galofré et al. (2018), fez colheitas subgingivais e não apresentou nenhuma diferença significativa entre o grupo probiótico e placebo. Nos primeiros 30 dias verificou-se um aumento de quase todas as bactérias analisadas após o início do tratamento com probióticos e nos 30 dias seguinte essa concentração de bactérias foi reduzindo. O grupo controlo após profilaxia supra e infragengival diminuiu a concentração de todas as bactérias nos primeiros 30 dias e depois aumentou até aos 90 dias.

IV. DISCUSSÃO

O número de pacientes que optam pela reabilitação oral com recurso a implantes tem crescido cada vez mais na sociedade atual tornando-se o gold standard para reabilitar a dentição perdida (Suárez-López del Amo et al., 2016). Sendo a peri-implantite uma das maiores falhas tardias de origem biológica que pode ocorrer após a colocação de implantes, é cada vez mais comum o aparecimento de sinais clínicos associados com a peri-implantite (Galofré et al., 2018). Por outro lado, sabe-se que a abordagem mecânica não cirúrgica para o tratamento da peri-implantite não é completamente eficaz (Schwarz et al., 2015), e por essa razão a importância de se determinar o plano de tratamento ideal para reabilitar esses casos passa a ganhar muito peso, principalmente, porque muitas vezes o tratamento não cirúrgico passa pela prescrição de antibioterapia e cada vez mais os pacientes desenvolvem resistências aos mesmos. Dito isto, a procura baseada na evidência atual é a chave para clarificar se o uso de probióticos pode ser uma alternativa ao tratamento não cirúrgico da peri-implantite.

Uma vez que Probióticos interagem de forma positiva com o sistema imunitário intestinal e ajudam a prevenir doenças gastrointestinais, por criarem um biofilme que compete com as bactérias patogénicas locais levando a uma estabilização da microbiota intestinal (Lauritano et al., 2019; Schincaglia et al., 2017) e, ainda, que existe evidências que algumas estirpes de *Lactobacillus* inibem o crescimento de bactérias precursoras da doença peri-implantar como a *Treponema Denticola*, *Tannarella Forsythia*, e a *A. Actinomycetemcomitans* (Martinez et al., 2015) e de biomarcadores pro-inflamatórios da peri-implantite (Kumar et al., 2021) seria muito útil criar guidelines para administração de probióticos na área da medicina dentária.

A maioria dos estudos primários na área que envolve os probióticos e a periodontologia são focados na doença periodontal. Segundo revisões realizadas em 2018 diferenças anatómicas presentes no tecido peri-implantar levam a peri-implantite a adquirir uma taxa de progressão não-linear, mais rápida e agressiva do que a periodontite (Berglundh et al., 2018; Kalsi et al., 2021) impedindo que estudos feitos com doentes periodontais possam ser extrapolados para pacientes peri-implantares. Por essa razão é necessária mais evidência para formular um guia clínico no tratamento da doença.

Como forma de reverter os sinais clínicos da peri-implantite algumas abordagens terapêuticas foram testadas. Laleman et al. (2020) utilizou profilaxia supragengival seguida de terapia subgengival mecânica não cirúrgica com curetas de titânio e aparelhos abrasivos Air-N-Go Easy e como coadjuvante gotas de probióticos realizados em consultório e ainda administração em ambulatório durante 12 semanas de uma “lozengue” por dia de *L. reuteri DSM 17938* e *L. reuteri ATCC PTA 5,289* (10⁸ CFU estirpes/5 gotas e 10⁸ CFU estirpes/lozenges) como forma de avaliar a ação do coadjuvante probiótico de imediato e a longo prazo (12 e 24 semanas), mas este não demonstrou resultados significativos da ação coadjuvante dos probióticos em comparação com o grupo controle, composto pela profilaxia supragengival seguida de terapia subgengival mecânica não cirúrgica com curetas de titânio e aparelho abrasivo Air-N-Go Easy sem adicionar os probióticos. Independente deste resultado, outros tipos de tratamento foram realizados como fez Galofré et al., (2018) que testou o efeito do uso de probióticos como abordagem não cirúrgica através de profilaxia supragengival e terapia subgengival mecânica não cirúrgica em consultório e como coadjuvante em ambulatório dissolver na cavidade oral por 10 min um “lozenges” de *L. reuteri DSM 17938* e *L. reuteri ATCC PTA 5,289* (10⁸ CFU estirpes/lozenges) todas as noites durante 30 dias seguidos, e com essa forma de tratamento concluiu que houve melhorias dos parâmetros clínicos. Um estudo realizado em 2015 demonstra que metabolitos de probiótico *Lactobacillus DM 9811* 3 min/3 vezes por dia durante 7 dias melhoram a inflamação ao redor do implante, através da comparação entre 2 grupos, os dois utilizavam bochechos um com e um sem a ação do probiótico em questão (Zhao et al., 2015).

É importante notar que cada um dos estudos teve protocolos diferentes. Em que 2 deles usaram as mesmas duas estirpes de probióticos *L. reuteri DSM 17938* e *L. reuteri ATCC PTA 5,289* (Galofre et al., 2018; Laleman et al., 2020) enquanto o outro escolheu o *Lactobacillus DM 9811* (Zhao et al., 2015) e, portanto, um estrito protocolo é necessário para resultados mais consistentes. Embora tenham usado probióticos iguais (Galofré et al., 2018; Laleman et al., 2020) os tempos de administração foram dispares e as abordagens aplicadas em consultório também.

Tendo como ponto de partida o facto da peri-implantite ser uma doença inflamatória associada à placa bacteriana e tendo em conta que o objetivo principal do tratamento é atingir os sinais clínicos de saúde peri-implantar, isto é, resolução da inflamação do tecido peri-implantar (sem HS e sem supuração) e ainda manter a

estabilidade do osso de suporte, não é só aconselhável como mandatário a remoção regular e completa do biofilme nos implantes e dentes, para permitir que se resolva a inflamação ao redor do implante e se consiga impedir a progressão da perda óssea (Mettraux et al., 2015; Rocuzzo et al., 2018; Schwarz et al., 2018). Essa remoção da placa bacteriana vai permitir que o local possa ser povoado por bactérias compatíveis com saúde peri-implantar. Situação que não acontece no estudo realizado por Zhao et al. (2015) que contrariamente aos outros estudos não efetua a remoção física da placa bacteriana em consultório e somente instrui o paciente a bochechar 3 vezes por dia durante 3 minutos de cada vez todos os dias até completar 7 dias. Dessa forma, o estudo suporta-se na ideia de que vários probióticos, incluindo os *Lactobacillus*, são capazes de inibir o crescimento bacteriano por competirem com as bactérias patogênicas por nutrientes e por aderirem à superfície implantar e da cavidade oral e ainda por inibirem patógenos peri-implantares através de alterações da resposta inflamatória, como descrito na revisão de Amez et al. (2017). As discrepâncias encontradas nos protocolos utilizados levam a resultados difíceis de analisar por não serem comparáveis entre si.

Os resultados dos estudos incluídos na presente revisão indicam que os usos de probióticos apresentam melhorias no nível de inflamação ao redor do implante, mas sem diferenças significativas entre o grupo placebo/controlo e o grupo probiótico/experimental. Embora as melhorias gerais não tenham evidência, alguns parâmetros clínicos apresentam diferenças significativas favoráveis ao grupo probiótico.

Galofré et al. (2018) e Laleman et al. (2020) apresentam melhorias significativas nos parâmetros clínicos relacionados com a inflamação através da redução do HS. Como os probióticos atuam competindo com bactérias patogênicas do biofilme dá-se a redução da inflamação, mas estes não atuam na redução da placa bacteriana em si, pois estes substituem as bactérias periopatógenicas na superfície do implante e, portanto, há uma diminuição do HSI, mas o IP não tem alterações tão evidentes. No estudo de Galofré et al. (2018) há uma redução evidente do HSI no decorrer de todo o tratamento, mas quando se avalia o IPI este apresenta uma redução, mas não de forma significativa entre grupos. No caso do estudo realizado por Laleman et al. (2020) é evidente uma redução do HS, mas é também evidente uma redução do IPI, sendo que este resultado pode se apresentar incoerente com o estudo de Galofré et al. (2018), pois trata-se de um estudo que utilizou um aparelho abrasivo (Air-N-Go Easy air polisher) como reforço da remoção da placa bacteriana no início do tratamento.

A PS é o único parâmetro compatível entre os três artigos. Houve uma redução da PS em todos os estudos, mas somente Galofré et al. (2018) e Zhao et al. (2020) é que verificaram melhorias significativas neste parâmetro. No entanto, a PS trata-se de um outcome controverso por ser um sinal clínico que não está bem determinado na peri-implantite, uma vez que varia de acordo com o tipo de implante utilizado, da intervenção cirúrgica de colocação do implante e protocolo de carga seguido, do nível ósseo dos dentes adjacentes e do processo fisiológico que ocorre após implantação, a osteointegração, e do tempo de cicatrização (Padiál-Molina et al., 2014). Por essa razão, é um parâmetro clínico difícil de avaliar entre os três estudos por estar associado a inúmeras variáveis.

Para avaliar a progressão da doença peri-implantar usam-se parâmetros clínicos e amostras microbiológicas por ser uma maneira quantificável. Após a análise dos dados é possível dizer que são precisos mais estudos sobre o assunto, pois embora existam resultados significativos em favor dos probióticos não existe um consenso entre estudos. Sabe-se que o uso de probióticos como coadjuvante melhora de forma geral os sinais clínicos da doença, mas não existe consistência estatística entre os estudos. Além disso, não existem “outcomes” relacionados com a perda óssea tais como recorrer a meios complementares de diagnóstico radiográficos.

Os resultados dos ensaios clínicos avaliados não têm os probióticos a atuar em simultâneo com os anti-sépticos e antibióticos locais e/ou sistêmicos e nenhum efeito adverso relacionado com o uso dos probióticos foi documentado.

Diferenças no tipo de probiótico, no tempo de administração total, nos períodos de follow up, nas abordagens terapêuticas realizadas em ambulatório e nos tipos de amostras populacionais utilizadas contribuíram para as inconsistências encontradas entre os estudos. Para se obter resultados mais credíveis serão necessários protocolos standardizados e metodologias mais homogêneas. As conclusões em relação à questão proposta na presente revisão não foram consistentes, e por esse motivo o tratamento com probióticos como coadjuvantes ainda não podem ser recomendados como credíveis na prática clínica.

As grandes limitações encontradas impossibilitaram prosseguir com a META-análise. Entre estas encontram-se a escassez de artigos na área da peri-implantite em combinação com probióticos, o número reduzido de participantes em cada estudo e os

outcomes estudados não são coerentes. Temos ainda que ter em conta outras limitações, pois existindo biomarcadores que alertam precocemente para a presença e progressão de peri-implantite era importante realizar mais estudos que investiguem parâmetros imunológicos com a medição desses biomarcadores no fluido crevicular e ainda, uma vez que a saúde peri-implantar tem como um dos requisitos a estabilidade do osso de suporte, era interessante ter mais outcomes a fazer referência a este dado.

V. CONCLUSÃO

Esta revisão, de uma forma geral, teve como principal objetivo avaliar se o uso de probióticos como abordagem terapêutica não-cirúrgica da peri-implantite tinha efeitos benéficos quando administrado em simultâneo com a terapia convencional.

Pode-se concluir que o uso de probióticos na vertente estudada é uma possibilidade, no entanto, devido à heterogeneidade dos parâmetros medidos nos diferentes estudos e à falta de evidência estatística na área, não é possível determinar se o seu uso confere benefícios reais ao hospedeiro.

VI. PERSPETIVAS FUTURAS

Os resultados do uso de probióticos em outras doenças são algo que têm de intrigar e motivar a mais pesquisa na vertente da medicina dentária. A utilização de probióticos, baseada na evidência científica, como forma de prevenção, tratamento ou como coadjuvante terapêutico na doença peri-implantar é algo que é necessário para se alcançar relevância clínica. Por tanto, têm de ser realizados:

- Estudos clínicos randomizados com humanos de forma a regularizar os probióticos para se conseguir estabelecer as condições mais eficazes ao tratamento, seja no tipo de probiótico, uma vez que estudos feitos numa só estirpe (ex.: *Lactobacillus reuteri*) não são transversais a todos os outros tipos; como na sua forma de administração; posologia e o seu período de tratamento;
- Estudos clínicos randomizados com amostras populacionais mais amplas com períodos de follow up maiores, que tenham metodologias semelhantes;
- Estudos que além de avaliarem parâmetros/sinais clínicos, tenham também como *outcomes* alguns parâmetros imunológicos, tais como mediadores pro-inflamatórios IL-1 β , TNF- α e IL-6, por serem conhecidos biomarcadores da peri-implantite e recorrer a meios complementares de diagnóstico radiológicos.

VII. BIBLIOGRAFIA

Alassy, H., Parachuru, P., & Wolff, L. (2019). Peri-Implantitis Diagnosis and Prognosis Using Biomarkers in Peri-Implant Crevicular Fluid: A Narrative Review. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 9(4), 214. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9040214>

Amez, M. S., López, J. L., Devesa, A. E., Montero, R. A., & Salas, E. J. (2017). Probiotics and oral health: a systematic review. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. Ed. inglesa, 22(3), 19.

Barksby, H. E., Lea, S. R., Preshaw, P. M., & Taylor, J. J. (2007). The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clinical and experimental immunology*, 149(2), 217–225. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03441.x>

Belibasakis, G. N., & Manoil, D. (2021). Microbial Community-Driven Etiopathogenesis of Peri-Implantitis. *Journal of dental research*, 100(1), 21–28. <https://doi.org/10.1177/0022034520949851>

Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., Chen, S., Cochran, D., Derks, J., Figuero, E., Hämmerle, C., Heitz-Mayfield, L., Huynh-Ba, G., Iacono, V., Koo, K. T., Lambert, F., McCauley, L., Quirynen, M., Renvert, S., Salvi, G. E., & Zitzmann, N. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S313–S318. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0739>

Carnevale, G., & Kaldahl, W. B. (2000). Osseous resective surgery. *Periodontology* 2000, 22, 59–87. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2220106.x>

Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of clinical periodontology*, 45 Suppl 20, S1–S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>

de Melo Pereira, G. V., de Oliveira Coelho, B., Magalhães Júnior, A. I., Thomaz-Soccol, V., & Soccol, C. R. (2018). How to select a probiotic? A review and update of methods and criteria. *Biotechnology advances*, 36(8), 2060–2076. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.09.003>

Do, T. A., Le, H. S., Shen, Y. W., Huang, H. L., & Fuh, L. J. (2020). Risk Factors related to Late Failure of Dental Implant-A Systematic Review of Recent Studies. *International journal of environmental research and public health*, 17(11), 3931. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113931>

Dursun, E., & Tözüm, T. F. (2016). Peri-Implant Crevicular Fluid Analysis, Enzymes and Biomarkers: a Systemetic Review. *Journal of oral & maxillofacial research*, 7(3), e9. <https://doi.org/10.5037/jomr.2016.7309>

Galofré, M., Palao, D., Vicario, M., Nart, J., & Violant, D. (2018). Clinical and microbiological evaluation of the effect of *Lactobacillus reuteri* in the treatment of mucositis and peri-implantitis: A triple-blind randomized clinical trial. *Journal of periodontal research*, 53(3), 378–390. <https://doi.org/10.1111/jre.12523>

Gao, J., Yu, S., Zhu, X., Yan, Y., Zhang, Y., & Pei, D. (2020). Does Probiotic *Lactobacillus* Have an Adjunctive Effect in the Nonsurgical Treatment of Peri-Implant Diseases? A Systematic Review and Meta-analysis. *The journal of evidence-based dental practice*, 20(1), 101398. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2020.101398>

Gillor, O., Etzion, A., & Riley, M. A. (2008). The dual role of bacteriocins as anti-and probiotics. *Applied microbiology and biotechnology*, 81(4), 591-606.

Hadi, S. A., Ashfaq, N., Bey, A., & Khan, S. (2011). Biological factors responsible for failure of osseointegration in oral implants. *Biol Med*, 3(2), 164-170.

Joint, F. A. O. (2002). WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food: London. Ontario, Canada.

Kalsi, A. S., Moreno, F., & Petridis, H. (2021). Biomarkers associated with periodontitis and peri-implantitis: a systematic review. *Journal of periodontal & implant science*, 51(1), 3–17. <https://doi.org/10.5051/jpis.1902840142>

Khoury, F., Keeve, P. L., Ramanauskaite, A., Schwarz, F., Koo, K. T., Sculean, A., & Romanos, G. (2019). Surgical treatment of peri-implantitis - Consensus report of working

group 4. *International dental journal*, 69 Suppl 2, 18–22.
<https://doi.org/10.1111/idj.12505>

Klinge, B., Meyle, J., & Working Group 2 (2012). Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clinical oral implants research*, 23 Suppl 6, 108–110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02555.x>

Kumar, V., Singhal, R., Rastogi, P., Lal, N., Pandey, S., & Mahdi, A. A. (2021). Localized probiotic-guided pocket recolonization in the treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontal & implant science*, 51(3), 199–212. <https://doi.org/10.5051/jpis.2004140207>

Lafaurie, G. I., Sabogal, M. A., Castillo, D. M., Rincón, M. V., Gómez, L. A., Lesmes, Y. A., & Chambrone, L. (2017). Microbiome and Microbial Biofilm Profiles of Peri-Implantitis: A Systematic Review. *Journal of periodontology*, 88(10), 1066–1089. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170123>

Laleman, I., Pauwels, M., Quirynen, M., & Teughels, W. (2020). The usage of a lactobacilli probiotic in the non-surgical therapy of peri-implantitis: A randomized pilot study. *Clinical oral implants research*, 31(1), 84–92. <https://doi.org/10.1111/clr.13555>

Larsson, L., Decker, A. M., Nibali, L., Pilipchuk, S. P., Berglundh, T., & Giannobile, W. V. (2016). Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. *Journal of dental research*, 95(3), 255–266. <https://doi.org/10.1177/0022034515618887>

Lauritano, D., Carinci, F., Palmieri, A., Cura, F., Caruso, S., & Candotto, V. (2019). Reuterinos® as adjuvant for peri-implant treatment: A pilot study. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 33, 2058738419827745. <https://doi.org/10.1177/2058738419827745>

Lilly, D. M., & Still Well, R. H. (1965). Probiotics: Growth-Promoting factors produced by Microorganisms. *Science (New York, N.Y.)*, 147(3659), 747–748. <https://doi.org/10.1126/science.147.3659.747>

Martinez, R. C., Bedani, R., & Saad, S. M. (2015). Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges. *The British journal of nutrition*, 114(12), 1993–2015. <https://doi.org/10.1017/S0007114515003864>

McGuinness, LA, Higgins, JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth.* 2020; 1- 7. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>).

Mello, B. F., Pires, J. T., Racy, D. J., Trentin, M. S., Piattelli, A., & Shibli, J. A. (2014). Espaço biológico ao redor de implantes osseointegrados: uma análise fisiológica e histológica em tecido peri-implantar humano. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 34, 713-18.

Mettraux, G. R., Sculean, A., Bürgin, W. B., & Salvi, G. E. (2016). Two-year clinical outcomes following non-surgical mechanical therapy of peri-implantitis with adjunctive diode laser application. *Clinical oral implants research*, 27(7), 845–849. <https://doi.org/10.1111/clr.12689>

Mohajerani, H., Roozbayani, R., Taherian, S., & Tabrizi, R. (2017). The Risk Factors in Early Failure of Dental Implants: a Retrospective Study. *Journal of dentistry (Shiraz, Iran)*, 18(4), 298–303.

Mombelli, A., van Oosten, M. A., Schurch, E., Jr, & Land, N. P. (1987). The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral microbiology and immunology*, 2(4), 145–151. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302x.1987.tb00298.x>

Myneni, S. R., Brocavich, K., & H Wang, H. (2020). Biological strategies for the prevention of periodontal disease: Probiotics and vaccines. *Periodontology 2000*, 84(1), 161–175. <https://doi.org/10.1111/prd.12343>

Narwal, A. (2011). Probiotics in dentistry—A review. *J Nutr Food Sci*, 1(5), 1-4.

Oelschlaeger, T. A. (2010). Mechanisms of probiotic actions—a review. *International journal of medical microbiology*, 300(1), 57-62.

Padial-Molina, M., Suarez, F., Rios, H. F., Galindo-Moreno, P., & Wang, H. L. (2014). Guidelines for the diagnosis and treatment of peri-implant diseases. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*, 34(6), e102–e111. <https://doi.org/10.11607/prd.1994>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372.

Passi, D., Singh, M., Dutta, S. R., Sharma, S., Atri, M., Ahlawat, J., & Jain, A. (2017). Newer proposed classification of periimplant defects: A critical update. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 7(1), 58–61. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2017.01.002>

Patel, R. and H. L. DuPont (2015). New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis*, 60 Suppl 2, S108-121.

Pokrowiecki, R., Mielczarek, A., Zaręba, T., & Tyski, S. (2017). Oral microbiome and peri-implant diseases: where are we now?. *Therapeutics and clinical risk management*, 13, 1529–1542. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S139795>

Prathoshni, M., & Rajasekar, A. (2019). Significance of probiotics in periodontal therapy: A short review. *Drug Invention Today*, 11(8).

Ramanauskaite, A., Daugela, P., & Juodzbaly, G. (2016). Treatment of peri-implantitis: Meta-analysis of findings in a systematic literature review and novel protocol proposal. *Quintessence international* (Berlin, Germany: 1985), 47(5), 379–393. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a35131>

Renvert, S., Persson, G. R., Pirih, F. Q., & Camargo, P. M. (2018). Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S304–S312. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0588>

Renvert, S., & Polyzois, I. (2018). Treatment of pathologic peri-implant pockets. *Periodontology 2000*, 76(1), 180–190. <https://doi.org/10.1111/prd.12149>

Robertson, K., Shahbazian, T., & MacLeod, S. (2015). Treatment of peri-implantitis and the failing implant. *Dental clinics of North America*, 59(2), 329–343. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2014.10.007>

Roccuzzo, M., Layton, D. M., Roccuzzo, A., & Heitz-Mayfield, L. J. (2018). Clinical outcomes of peri-implantitis treatment and supportive care: A systematic review. *Clinical oral implants research*, 29 Suppl 16, 331–350. <https://doi.org/10.1111/clr.13287>

Romanos, G. E., Javed, F., Delgado-Ruiz, R. A., & Calvo-Guirado, J. L. (2015). Peri-implant diseases: a review of treatment interventions. *Dental Clinics*, 59(1), 157-178.

Routh, S., Pai, M., Rajesh, G., Shenoy, R., & Sarit, S. (2019). Effect of Probiotics on Dental Caries and Periodontal Pathogens: An In Vitro Study. *Journal of Orofacial Sciences*, 11(1), 49.

Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R., & Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(10), 605–616. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>

Salvi, G. E., Cosgarea, R., & Sculean, A. (2017). Prevalence and Mechanisms of Peri-implant Diseases. *Journal of dental research*, 96(1), 31–37. <https://doi.org/10.1177/0022034516667484>

Schincaglia, G. P., Hong, B. Y., Rosania, A., Barasz, J., Thompson, A., Sobue, T., Panagakos, F., Burleson, J. A., Dongari-Bagtzoglou, A., & Diaz, P. I. (2017). Clinical, Immune, and Microbiome Traits of Gingivitis and Peri-implant Mucositis. *Journal of dental research*, 96(1), 47–55. <https://doi.org/10.1177/00220345166688478887>

Schmid, E., Eick, S., Sculean, A., & Salvi, G. E. (2021). Peri-Implant Diseases: Characteristics of the Microbiota and of the Host Response in Humans - A Narrative Review. *Monographs in oral science*, 29, 98–104. <https://doi.org/10.1159/000510186>

Schwarz, F., Derks, J., Monje, A., & Wang, H. L. (2018). Peri-implantitis. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S267–S290. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0350>

Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L., Jr (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 25(2), 134–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x>

Steffens, J. P., & Marcantonio, R. A. C. (2018). Classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares 2018: guia prático e pontos-chave.

Sterne, J., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H. Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., McAleenan, A., ... Higgins, J. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of

bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, 14898.
<https://doi.org/10.1136/bmj.14898>

Suárez-López Del Amo, F., Yu, S. H., & Wang, H. L. (2016). Non-Surgical Therapy for Peri-Implant Diseases: a Systematic Review. *Journal of oral & maxillofacial research*, 7(3), e13. <https://doi.org/10.5037/jomr.2016.7313>

Teughels, W., Van Essche, M., Sliepen, I., & Quirynen, M. (2008). Probiotics and oral healthcare. *Periodontology 2000*, 48, 111–147. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2008.00254.x>

Yang, L., Zhu, Q., Gong, J., Xie, M., & Jiao, T. (2018). CyPA and Emmprin play a role in peri-implantitis. *Clinical implant dentistry and related research*, 20(2), 102–109. <https://doi.org/10.1111/cid.12549>

Zhao, B., Wu, F., & Tian, G. (2015). Effect and treatment of lactobacillus on inflammation around the implant. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 28(5 Suppl), 1875–1879

Zijngel, V., van Leeuwen, M. B., Degener, J. E., Abbas, F., Thurnheer, T., Gmür, R., & Harmsen, H. J. (2010). Oral biofilm architecture on natural teeth. *PloS one*, 5(2), e9321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.00093>

VIII. ANEXOS

Anexo 1: PRISMA Checklist. Adaptado de: Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS medicine*, 6(7), e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.

Table 1. Checklist of items to include when reporting a systematic review (with or without meta-analysis).

Section/Topic	#	Checklist Item	Reported on Page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Título
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	11
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	29
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	No
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	II.3
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	II.2
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	II.2
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	II.4
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	II.4
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	II.4
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	II.5
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	No
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	No
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	No
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	No
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	III.1
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	III.2
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome-level assessment (see Item 12).	III.4
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group and (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	III.5
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	No
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	No
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	No
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., health care providers, users, and policy makers).	40-44
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	IV
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	V
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	No

Anexo 2: Checklist RoB 2 referente ao Laleman et al. (2020).

Table 1 Version 2 of the Cochrane risk-of-bias assessment tool for randomised trials: bias domains, signalling questions, response options, and risk-of-bias judgments			
Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
Bias arising from the randomisation process			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y/PY	N/PN	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y/PY	N/PN	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N/PN	Y/PY	NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
Bias due to deviations from intended interventions			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N/PN	Y/PY	NI
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N/PN	Y/PY	NI
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	N/PN	Y/PY	NA/NI
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	N/PN	Y/PY	NA/NI
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	Y/PY	N/PN	NA/NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y/PY	N/PN	NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
Bias due to missing outcome data			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y/PY	N/PN	NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Y/PY	N/PN	NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	N/PN	Y/PY	NA/NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
Bias in measurement of the outcome			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N/PN	Y/PY	NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N/PN	Y/PY	NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N/PN	Y/PY	NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	N/PN	Y/PY	NA/NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
Bias in selection of the reported result			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y/PY	N/PN	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N/PN	Y/PY	NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N/PN	Y/PY	NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
Overall bias			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?			
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
*Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

Anexo 3: Checklist RoB 2 referente ao Zhao et al. (2015).

Table 1 Version 2 of the Cochrane risk-of-bias assessment tool for randomised trials: bias domains, signalling questions, response options, and risk-of-bias judgments			
Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
Bias arising from the randomisation process			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y/PY	N/PN	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y/PY	N/PN	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N/PN	Y/PY	NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
Bias due to deviations from intended interventions			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N/PN	Y/PY	NI
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N/PN	Y/PY	NI
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	N/PN	Y/PY	NA/NI
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	N/PN	Y/PY	NA/NI
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	Y/PY	N/PN	NA/NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y/PY	N/PN	NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
Bias due to missing outcome data			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y/PY	N/PN	NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Y/PY	N/PN	NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	N/PN	Y/PY	NA/NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
Bias in measurement of the outcome			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N/PN	Y/PY	NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N/PN	Y/PY	NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N/PN	Y/PY	NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	N/PN	Y/PY	NA/NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
Bias in selection of the reported result			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y/PY	N/PN	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N/PN	Y/PY	NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N/PN	Y/PY	NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
Overall bias			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?			
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
*Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

Anexo 4: Checklist RoB 2 referente ao Galofré et al. (2018).

Table 1 Version 2 of the Cochrane risk-of-bias assessment tool for randomised trials: bias domains, signalling questions, response options, and risk-of-bias judgments			
Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
Bias arising from the randomisation process			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y/PY	N/PN	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y/PY	N/PN	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N/PN	Y/PY	NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
Bias due to deviations from intended interventions			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N/PN	Y/PY	NI
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N/PN	Y/PY	NI
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	N/PN	Y/PY	NA/NI
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	N/PN	Y/PY	NA/NI
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	Y/PY	N/PN	NA/NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y/PY	N/PN	NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
Bias due to missing outcome data			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y/PY	N/PN	NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Y/PY	N/PN	NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	N/PN	Y/PY	NA/NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
Bias in measurement of the outcome			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N/PN	Y/PY	NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N/PN	Y/PY	NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N/PN	Y/PY	NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	N/PN	Y/PY	NA/NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
Bias in selection of the reported result			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y/PY	N/PN	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N/PN	Y/PY	NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N/PN	Y/PY	NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
Overall bias			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?			
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
*Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			